VERGLEICHENDE ZYTO–HISTOMORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UMSCHRIEBENER KRANKHAFTER BRUSTDRÜSENVERÄNDERUNGEN

Christian Doletschek

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0070

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Eder

VERGLEICHENDE ZYTO-HISTOMORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UMSCHRIEBENER KRANKHAFTER BRUSTDRÜSENVERÄNDERUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Doletschek

aus
München

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. K. Prechtel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24. 10. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

GLIEDERUNG

		Seite
A	Einleitung	1
I.	Das Problem des Mammakarzinoms	1
II.	Entwicklung und Bewertung der Mammazytologie	2
III.	Themenstellung	5
B	Material und Methodik	5
I.	Untersuchungsmaterial	4
II.	Technisches Vorgehen bei der Herstellung der Präparate	6
III.	Zytologische und histologische Auswertung	7
C	Deskriptive Zytomorphologie	8
I.	Nichttumoröse Zellen	8
1.	Epithelzellen	8
2.	Schaumzellen	9
3.	Makrophagen	11
4.	Fibroblasten	12
5.	Blutzellen	12
6.	Sonstige Zellelemente	12
7.	Hintergrund	13
II.	Tumorzellen	13
	Malignitätskriterien	13
III.	Zellbilder von pathologischen Brustdrüsenveränderungen	16
1.	Mastitis und Mammaabszeß	17
2.	Mastopathia fibrosa cystica	17
3.	Brustzyste	18
4.	Papillom	18
5.	Fibroadenom	19
6.	Karzinom	20
7.	Paget-Krebs der Mamille	21

Seite

D Statistische Untersuchungsergebnisse 22

I. Histologische Diagnosen 22

II. Gegenüberstellung Zytologie: Histologie 23

III. Fehlerquoten der zytologischen Methode 24

E Diskussion 25

I. Allgemeine Bemerkungen zur Methodik 25

II. Diagnose und Differentialdiagnose nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen 26

III. Die Karzinomdiagnose mittels Feinnadelpunktion in der klinischen Praxis 28

IV. Die Differentialdiagnose der einzelnen Karzinomformen 31

V. Punktionszytologie bei 'präcancerösen' Veränderungen 34

VI. Begrenzung der zytologischen Methode 36

1. Ursachen falsch negativer Befunde 37

2. Ursachen falsch positiver Befunde 38

VII. Vorteile der Punktion 40

VIII. Komplikationen und Gefahren der Punktionstechnik 41

IX. Leistungsfähigkeit der Punktionszytologie 42

1. Diagnostischer Wert 42

2. Therapeutischer und prognostischer Wert 45

3. Wissenschaftlicher Wert 45

F Zusammenfassung 47

G Literaturverzeichnis 48

A: EINLEITUNG

I. Das Problem des Mammakarzinoms

Die weibliche Brustdrüse steht im Hinblick auf die Krebserkrankung weitaus an erster Stelle. Das Mammakarzinom überwiegt die Malignome des Genitaltraktes deutlich (SCHWARZBAUER, 1958; OESTER u. RACH, 1969).

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit beträgt 3% (BAUMGARTNER u. STAMM, 1966) bis 5% (LEVIN u. GOLDSTEIN, 1951; GOLDBERG et al., 1956), während von den übrigen Karzinomformen keines eine höhere Erwartung als 2,5% erreichen soll (BOSCH u. BEISLER, 1951). Beim weiblichen Geschlecht erreicht die Wahrscheinlichkeit eines Krebstodes ein Maximum bereits im 5. Lebensjahrzehnt: Fast für jede zweite sterbende Frau wird Krebs die Todesursache, zunächst durch den Gebärmutterkrebs, später durch das Mammakarzinom (OESTER et al., 1970). Die Sterblichkeit an Brustdrüsenkrebs stieg in der Bundesrepublik von 20,2% (1951) auf 23,6% (1956 - 1957) und betrug 1964 28,5% (WHO, 1967). Jährlich erliegen etwa 10 000 Patientinnen in der BRD (1968: 9 935) dem Mammakarzinom. Noch wesentlicher ist jedoch, daß in der Krebsstatistik ein eindeutiger Anstieg der Mamma-Krebs-Neuerkrankungen auf jährlich 15 000 abzulesen ist (HEIM u. SIEWERT, 1971).

Die Bedeutung der Frühdiagnose oder besser der sog. Früh-genug-Diagnose (BÜRGEL u. THEMEL, 1958) geht aus allen Publikationen hervor, die sich mit den Heilungserfolgen der Therapie des Mammakarzinoms befassen, wobei zunächst einmal die Art der Behandlung: Operation oder Bestrahlung allein bzw. irgendeine Kombination beider, keine Rolle spielt (OESER, 1954; WANKE, 1955). Allerdings sind die Möglichkeiten, eine möglichst frühzeitige Diagnose zu stellen, durch die Besonderheiten der Brustdrüse selbst erschwert, so daß die 'Diagnose': Knoten in der Brust, im allgemeinen von der Patientin selbst gestellt wird (HINRICHSMEYER, 1959). Dabei nimmt die Zahl der Patientinnen mit kleinen und immer kleiner werdenden Tumoren,

denen die klassischen Lehrbuchsymptome fehlen, ständig zu, da die Kranken früher zum Arzt gehen. Aber auch in anderer Richtung kommt die wachsende Aufklärung der Bevölkerung zur Geltung. Immer mehr steigt die Zahl der Kranken, die mit gutartigen Neubildungen und Erkrankungen der Brustdrüse die Ärzte aufsuchen (GUMMEL u. WILDNER, 1955).

Die Diagnose des Brustdrüsenkarzinoms und seine Abgrenzung von gutartigen Prozessen stellt ein ernstes Problem dar. "Ohne Biopsie kann man nie etwas Endgültiges über die Natur einer palpablen Abnormität in der weiblichen Brust sagen. Aus praktischen Erwägungen heraus kann jedoch die Exzisionsbiopsie nicht uneingeschränkt angewandt werden" (SÖDERSTRÖM, 1966).

In immer größerem Umfang trägt die Zytodiagnostik zur frühen Erkennung von malignen Tumoren bei. Zwei Methoden stehen hierbei zur Verfügung: die Exfoliativzytologie, die schon weltweite Anwendung als diagnostische Methode gefunden hat (PAPANICOLAOU, 1954; KOSS, 1968) und die Gewebs- oder nicht-exfoliative Zytologie, die weniger populär ist (SÖDERSTRÖM, 1966). Letztere bezieht sich auf Zellen, die durch Feinnadelpunktion von soliden Organen und Gewebsstücken oder von der Schnittfläche eines frisch exzidierten Gewebes gewonnen werden (BAMFORTH, 1966). Auf die Exfoliativzytologie, d.h. die Zytodiagnostik der sezernierenden oder blutenden Mamma sei hier nicht eingegangen. Bei unseren Untersuchungen wurden die von umschriebenen, krankhaften Brustdrüsenveränderungen angefertigten Punktate und Abstriche ausgewertet.

II. Entwicklung und Bewertung der Mammazytologie

Die Feinnadelpunktion wurde als diagnostisches Verfahren erstmals 1926 von MARTIN u. ELLIS am Memorial Hospital in New York an Brusttumoren erprobt. Wenige Jahre später erörtert STEWART die Schwierigkeiten, die sich bei der Interpretation aspirierter Tumorzellen ergeben und weist auf die Grenzen dieser Methode hin. In den folgenden Jahren wurde viel über den diagnostischen Wert der Punktion diskutiert.

1942 weist SAYAGO auf die geringe Gefahr der Karzinomzellaussaat hin und betont, daß diese Methode der Patientin nur geringfügig Unbehagen bereitet.

ADAIR (1949) sieht in der Probepunktion die beste Biopsiemethode, falls der Tumor leicht erreichbar ist. Er schätzt sie als ein sicheres, einfaches und zuverlässiges Verfahren und berichtet über eine Genauigkeitsrate von 80 - 90% bei 1 579 Untersuchungen je nach Übung des Chirurgen.

HAAGENSEN u. STOUT (1949) befürchten die Entstehung von Karzinomzellembolien und bemängeln den geringen Aussagewert dieser Technik über das invasive Verhalten des Tumors. ATKIN (1952) erachtet die Feinnadelpunktion weder als nützlich noch als sicher.

FIEBELKORN (1954) macht die Erfahrung, daß sich Fehldiagnosen bei Grenzfällen, besonders bei differentialdiagnostischen Erwägungen zwischen der Mastopathie und wenig atypischen, ausgereiften Karzinomen nicht vermeiden lassen.

Für besonders geeignet halten GIBSON u. SMITH (1957) die Feinnadelpunktion zur Sicherung der Diagnose bei inoperablen Karzinomen und zur Kontrolle nach erfolgter Radiotherapie.

Nach Ansicht GLASSMANNS (1961) führt die Anwendung der Probeabsaugung zu einer unnötigen Verzögerung und zu einer erhöhten Morbiditätsquote, bedingt durch Blutungen, Entzündungen und Abszeßbildungen.

Die ersten Versuche an Hand des zytologischen Substrates differenzierte Aussagen über die Prognose des Mammakarzinoms zu machen, unternahmen CASTELAIN u. CASTELAIN (1953) und TRIBE (1966). CARDOZO (1954), SÖDERSTRÖM (1966), ZAJDELA (1967), FRANZÉN u. ZAJICEK (1968) u.a. haben die Feinnadelpunktion auf ihre Verwendbarkeit in der klinischen Praxis gestestet.

In den letzten Jahren wurden für die Feinnadelpunktion zahlreiche spezielle Instrumente entwickelt (CARDOZO, 1954; GODWIN, 1956; FRANZÉN, GIERTZ u. ZAJICEK, 1960), doch ist jede gewöhnliche Spritze brauchbar. Um eine ununterbrochene Saugung zu gewährleisten, entwickelte WEBB (1969) eine einfache Modifikation der in der Klinik gebräuchlichen 20ml-Spritze.

Eine neue Methode wurde in England entwickelt: DUDGEON und seine Mitarbeiter (DUDGEON u. PATRICK, 1927; DUDGEON u. BARRETT, 1934) erreichten durch Anfertigung von Gewebsabstrichen eine Genauigkeit von 98, 6% bei der Krebsdiagnose. Diese grundlegenden Arbeiten wurden jedoch weiter nicht verfolgt. Erst Jahrzehnte später beschrieben zahlreiche französische Autoren die Verwendung von Abklatschpräparaten in der Diagnostik von Brusttumoren.

Bei MOURIQUAND u. DARGENT (1957) liegt der Prozentsatz der falschen zytologischen Diagnosen bei 4 von 100. MOURIQUAND weist 1959 auf den topographischen Aussagewert der Abklatschmethode hin und glaubt, daß diese Technik durchaus zur schnellen Untersuchung von Brusttumoren geeignet ist.

Nach einer auf dem Material von 3 000 Brusttumoren basierenden Artikelserie in den Jahren 1951, 1953 und 1955 schließen CASTELAIN u. CASTELAIN, daß der schnellen Zytodiagnostik an Hand von Abstrichen und Abklatschpräparaten eine diagnostische Bedeutung zukommt, die der von Schnellschnittuntersuchungen zu vergleichen sei. Sie verweisen auf die Einfachheit der Technik und betonen den finanziellen Vorteil.

MARSAN u. BERTINI (1960) berichten in ihrer sehr kleinen Serie von einer Fehlerquote von 3%.

TRIBE (1965) erreicht bei einer Untersuchung von 310 Tumoren eine Genauigkeit von 87 bzw. 94%. Er kommt zu dem Ergebnis, daß an Hand von Abstrichen und Abklatschpräparaten durch Verbesserung der Technik und mit zunehmender Erfahrung die Genauigkeit der Schnellschnittuntersuchung erreicht werden könnte.

Das Abklatschverfahren wurde als diagnostische Schnellmethode intra operationem dadurch interessant, daß verschiedene Schnellfärbungen entwickelt wurden (MOURIQUAND, 1962; ENGELSCHALK, 1964; TRIBE, 1965). Dabei wird die Färbedauer auf 30 - 60 sec beschränkt.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß trotz des frühen Beginns sich die Mammazytologie und speziell die Punktionszytologie weitgehend nicht durchsetzen konnte. Den Grund hierfür sieht SÖDERSTRÖM (1966) in folgen-

den Punkten:
1. Die Punktion wird als gefährlich hingestellt, 2. die Auswertung von Punktionsausstrichen als schwierig angesehen und 3. die Ergebnisse der Punktionszytologie als unzuverlässig bezeichnet.

III. Themenstellung

Die in der Literatur unterschiedliche Bewertung der Mammazytologie war Veranlassung, eigene vergleichende zyto- und histomorphologische Untersuchungen durchzuführen, um den Aussagewert der Feinnadelpunktion bei der Diagnostik der Brustdrüsenerkrankungen abzugrenzen.

Es kam uns besonders darauf an zu überprüfen, wie zuverlässig die zytologische Methode bei der Karzinomerkennung ist, ob sie sich für eine differenzierte Diagnostik nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen eignet und wie hoch ihre Aussagekraft über Grad und Ausmaß proliferativer Veränderungen ist.

B: MATERIAL UND METHODIK

I. Untersuchungsmaterial

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Material, das in einer fortlaufenden Untersuchungsreihe vom Oktober 1969 bis April 1971 am Pathologischen Institut der Universität München von Mammagewebe, welches zur Schnellschnittdiagnose bestimmt war, gewonnen wurde. Von diesem Mammagewebe wurden Punktate, Abstriche und histologische Schnitte angefertigt.
Ferner standen uns Ausstriche von Feinnadelpunktionen zur Verfügung, die im gleichen Zeitraum bei 82 Patientinnen an der Chirurgischen Klinik der Universität München unmittelbar vor der Probeexzision von verschiedenen Chirurgen durchgeführt wurden.

II. Technisches Vorgehen bei der Herstellung der Präparate

Bei Entnahme, Fixierung und Färbung der Präparate wurde folgendermaßen vorgegangen:

Das zytologische Material wurde mittels Feinnadelpunktion mit einer der Franzén-Nadel entsprechenden 0, 6 - 0, 7/mm dünnen Nadel unter Sicht aus makroskopisch verändertem, frisch exzidiertem Mammagewebe gewonnen. Sobald die Nadel in das Tumorgewebe eingedrungen ist, wird, während die Nadel in gerader Linie durch den Knoten geführt wird, der Kolben der Spritze zurückgezogen und dadurch ein Vakuum erzeugt. Um genügend Material zu erhalten, muß speziell bei fibrösen Brustdrüsenveränderungen die Nadel u.U. mehrere Male vor- und zurückbewegt werden und möglichst an verschiedenen Stellen der Tumormasse punktiert werden. Während dieser Manipulation wird der negative Druck in der Spritze aufrecht erhalten. Ehe die Nadel herausgezogen wird, muß es in der Spritze zu einem Druckausgleich kommen, da sonst Tumorzellen in den Nadelkanal eingesaugt werden. Der Nadelinhalt wird vorsichtig auf einen Objektträger aufgeblasen und ausgestrichen.

Außerdem wurden von uns Direktabstriche der gleichzeitig entnommenen Schnitte angefertigt. Das gewonnene Material wurde zum Teil sofort in Isoprophylalkohol fixiert, zum Teil luftgetrocknet.
Von jeder Exzision wurden 6 bis 10 Ausstriche durchgemustert. Das luftgetrocknete Material wurde nach PAPPENHEIM gefärbt, das in alkoholgefärbte nach PAPANICOLAOU. Für die feingewebliche Untersuchung wurden die Routinemethode (Formalinfixierung, Paraffineinbettung, Hämalaun-Eosin-Färbung) und teilweise auch die Semidünnschnittmethode (Kunststoffeinbettung in Methylacrylat, Giemsafärbung) angewandt. Das histologische Material wurde größtenteils in Stufenschnitten aufgearbeitet.

III. Zytologische und histologische Auswertung

Die zytologischen und histologischen Präparate wurden getrennt von zwei Untersuchern ausgewertet und die Ergebnisse anschließend miteinander verglichen.

Die Beurteilung der zytologischen Ausstriche erfolgte in einer modifizierten Einstufung nach PAPANICOLAOU. (Tab. 1)

Befund	Gruppe	Zellbild
negativ	I/II	unauffällige Zellen
unklar	III	auffällige Zellen, jedoch ohne sichere Malignitätskriterien
suspekt	IV	karzinomverdächte Zellen
positiv	V	Karzinomzellen

Tab. 1: Gruppeneinteilung zytologischer Ausstriche

Um die Aussagekraft der Zytologie über Art und Ausmaß proliferativer Veränderungen bei der Mastopathie zu erfassen und dadurch u.U. Veränderungen mit erhöhtem Karzinomrisiko frühzeitig zu diagnostizieren, wurden bei der histologischen Beurteilung nach PRECHTEL (1970) drei Schweregrade unterschieden:

Mastopathie I (M I) bedeutet eine auf das Alter bezogene, ungewöhnliche Hyperplasie, Hypoplasie bzw. Atrophie des Parenchyms mit oder ohne Fibrose und Dysplasie des Gang-Läppchen-Systems, aber jeweils ohne intraduktale bzw. intraduktuläre Epithelproliferation.

Zur Mastopathie II (M II) werden die Dysplasien gezählt die zusätzlich Epithelproliferationen des Gang- oder Läppchen-Systems ohne Atypien aufweisen.

Zur Mastopathie III (M III) rechnen wir alle Veränderungen, die atypische kanalikuläre oder lobuläre Zellwucherungen zeigen, wobei zunächst der Schweregrad der Atypie unberücksichtigt bleibt.

C: DESKRIPTIVE ZYTOMORPHOLOGIE

Im folgenden sei die Morphologie der verschiedenen Zellelemente, ihre Gruppierung und Herkunft beschrieben. Die genaue Identifikation der Zellen im Bezug auf ihre Art und Herkunft wird jedoch durch die extreme Variationsbreite ihrer Gestaltung, durch die Anwesenheit vieler Zwischenformen und durch die vollständige Loslösung von ihrer Ursprungsstelle erschwert. Zahlreiche Arbeiten beschrieben vorwiegend die Morphologie der Einzelzellen (XHENSEVAL, 1949; Mc CORMICK et al., 1953; PAPANICOLAOU, 1954; HOMQUIST u. PAPANICOLAOU, 1956; MOURIQUAND u. DARGENT, 1957; MARSAN u. BERTINI, 1960; MOURIQUAND, 1962; KLINE u. LASH, 1962, 1964; TRIBE, 1965; DEGRELL u. PONGRACZ, 1970; HOFMANN u. KERN, 1970; KERN et al., 1970; HOFMANN, 1971).

I. Nichttumoröse Zellen

1. Epithelzellen

Diese Zellen sind im Ausstrich an ihrem typischen Aussehen leicht zu erkennen. Meist liegen sie in kleinen kompakten Haufen beieinander, wobei am guten Zusammenhalt der Zellen das ursprüngliche Wachstum im Zellverband nicht zu übersehen ist. Ihre runden oder ovalen, sich intensiv anfärbenden Kerne sind etwas größer als die Kerne von Lymphozyten aber immer kleiner als die maligner Zellen. Sie unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Größe. Das Kernchromatin ist dicht und körnig. Der schmale Zytoplasmasaum entspricht der Größe des Kerns (Kern-Plasmarelation 1:1) und kann rund, oval oder spindelförmig geformt sein. Das Zytoplasma ist homogen basophil. Zytoplasma- und Kernstruktur wirken regel-

mäßig.

Durch zahlreiche elektronenmikroskopische Untersuchungen (Literatur siehe PRECHTEL, 1970) ist die Ultrastruktur des Milchdrüsenepithels weitgehend geklärt. Auch in Semidünnschnitten können die einzelnen Zelltypen des auskleidenden Epithels der Milchgänge und Endstücke dargestellt werden. Das Hauptkontingent bilden helle Haupt- oder B-Zellen, eine meist prismatische Zellform mit gleichmäßig kompaktem, runden oder ovalen Kern. Daneben finden sich Zellen mit unregelmäßiger Oberfläche, dunklem Zytoplasma und länglichem etwas gelappten Kern mit scholligem Karyoplasma. Sie werden dunkle oder A-Zellen genannt. Gelegentlich liegen oberflächlich dunkel erscheinende Zellen mit pyknotischem Kern, die sog. Superficial- oder S-Zellen.
Wie sehr die Morphologie dieser Zellen vom Funktionszustand, in dem sich das Drüsenepithel jeweils befindet und damit von der hormonellen Reaktionslage abhängig ist (Mammazyklus, Schwangerschaft, Laktation), zeigen Untersuchungen von HOLMQUIST u. PAPANICOLAOU, 1956; KLINE u. LASH, 1962, 1964 und TOKER, 1967).
Von ihnen werden im Brustdrüsensekret von Schwangeren und Frauen in der Laktationsperiode fünf bzw. drei Epithelzellformen unterschieden.

2. Schaumzellen

Die deskriptive Bezeichnung 'Schaumzelle' charakterisiert die vakuoläre Durchsetzung des Zytoplasmas. Diese Zellen erscheinen oft einzeln, können aber auch in Gruppen auftreten. Im Gegensatz zu den kompakten Zellverbänden der kleinen, ziemlich undifferenzierten Epithelzellen handelt es sich hier um eine unregelmäßig begrenzte Zusammenballung von Zellen, die zueinander in loser Verbindung stehen. Die Einzelzelle ist rundlich oder oval, scharf abgegrenzt und kann beträchtlichen Größenschwankungen unterliegen. Das Protoplasma ist schaumig, feinkörnig: die Körnchen färben sich mit Sudan III intensiv rot an. Die Mehrzahl der Zellen besitzen kleine Zytoplasmavakuolen, einige enthalten wenige große, die mög-

licherweise durch Zusammenfließen kleiner Vakuolen entstanden sind. Das Vakuolengerüst enthält saure Mukopolysacharide, der Vakuoleninhalt besteht vornehmlich aus Lipoiden (HOFMANN u. KERN, 1970). Den runden oder ovalen, bläschenförmigen Zellkern umgrenzt eine deutliche Kernmembran; sein Chromatin ist feinkörnig und enthält 1 - 2 Nukleolen.
Der oft exzentrisch liegende Kern ist zuweilen geschrumpft oder pyknotisch zusammengesintert. Die im Protoplasma zeitweise vorhandenen roten und weißen Blutkörperchen bzw. Epithelzellen zeugen vom Phagozytencharakter der Schaumzelle.

Die Schaumzelle besitzt meist nur einen Kern, doch können auch zwei- und mehrkernige Formen beobachtet werden. PAPANICOLAOU (1958) hat vermutet, daß sie durch Fusion nahe beieinander liegender Zellen entstanden sein könnten und übereinstimmend mit anderen Autoren hat er auf die Häufigkeit des Vorkommens mehrkerniger Zellen in der Schwangerschaft und frühen Nachgeburtsperiode hingewiesen. Neben diesen, offensichtlich durch Fusion entstandenen mehrkernigen Schaumzellen fand RIES (1967) auch mehrkernige Riesenzellen, deren morphologischer Aspekt einen solchen Entstehungsmodus ausschließt. Er weist in Anlehnung an BARGMANN (1959) auf den amitotischen Ursprung vieler Riesenzellen hin.

Über die Herkunft der Schaumzellen gibt es verschiedene Ansichten:

a) - für die einen sind sie modifizierte Drüsenzellen (PAPANICOLAOU u. HOLMQUIST, 1955; KOSS, 1968; Mc CORMICK et al.,1953; ENGEL, 1953; XHENSEVAL, 1949; DANESINO, 1951; HUGHES u. DODDS,1968; HOFMANN u. KERN, 1970), wegen ihrer Vakuolen, die als Ausdruck ihrer sekretorischen Aktivität angesehen werden, ihrer Identität mit Zellen im physiologischen Laktationssekret und ihrer Anwesenheit im Lumen dilatierter Brustdrüsengänge. Außerdem läßt sich, wie PAPANICOLAOU und MADDI (1959) experimentell gezeigt haben, ein lückenloser Übergang von Ductus-Epithelzellen zu Schaumzellen nachweisen. Auch kann gelegentlich in histologischen Schnitten ein Gangepithel vom Schaumzelltyp gefunden werden.

b) - für die anderen sind sie modifizierte Histiozyten (SAPHIR, 1950; MORIQUAND, 1955; GRUBER, 1949; GRYNFELTT, 1949), wegen ihren phagozytären Eigenschaften, ihrer Ähnlichkeit mit den Histiozyten anderer Organe und ihr gehäuftes Auftreten bei Entzündungen. KROMBACHER (zitiert nach SCHULZ, 1933) diskutiert die Möglichkeit, daß histiozytäre Zellen, die sich später mit Fett beladen, in das Ganginnere eindringen könnten.

Die Frage nach der Herkunft der Schaumzellen ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, da, falls ein Teil von ihnen von Epithelzellen abstammen, morphologisch atypische Schaumzellen entsprechende Veränderungen am Gangepithel wiederspiegeln. Daß durchaus beide Entstehungsarten für die Schaumzellbildung wahrscheinlich sind, zeigen mikroskopisch quantitative Untersuchungen von KERN et al. (1970). Allerdings wird heute die epitheliale Herkunft der Schaumzelle von den meisten Autoren für wahrscheinlicher gehalten. KERN und seine Mitarbeiter fanden, daß die Histiozyten von Brustdrüse, Sputum und Vaginalabstrich zwar in der gleichen Größenordnung liegen mit einer Anhäufung der Zellen in der Größenordnung von 15 bis 17 /u zu beobachten ist, daß aber bei den Histiozyten der Brustdrüse ein zweiter zusätzlicher Häufigkeitsgipfel bei 22 /u zu beobachten ist. Sie halten es für möglich, daß diese größeren Histiozyten epithelialen Ursprungs sind, während die kleineren, im folgenden als Makrophagen beschriebenen Histiozyten aus dem Bindegewebe stammen.

3. Makrophagen

Nach PAPANICOLAOU et al. (1958) sprechen wir nur dann von Makrophagen, wenn diese phagozytierende Zellelemente weniger mit den Schaumzellen übereinstimmen als vielmehr mit dem histiozytären oder monozytären Zelltyp. Diese meist rundlichen Zellen können eine unregelmäßige Kontur und verschiedenartige Ausläufer aufweisen. Das Protoplasma ist fein, manchmal grob vakuolisiert, in dem phagozytierte Partikel sichtbar sind. Der feingranulierte Kern ist rundlich oder oval, oft nierenförmig.

4. Fibroblasten

Die Bindegewebszonen sind größtenteils für die zellarmen Punktate verantwortlich, denn die Bindegewebszellen haben nur eine schwache Abschilferungstendenz. Ab und zu findet man diese ausgezogenen, spindelförmigen Zellen mit zentralem ovalen und regelmäßig geformten Kern. Meistens, besonders bei Gewebsabstrichen, bleiben von ihnen nur kernlose Zellreste und zarte Fibrillen haften, unter denen bisweilen ein bis zwei isolierte Fibroblasten erkennbar sind.

5. Blutzellen

Diese Zellelemente sind in großer Anzahl bei Entzündungen und Tumoren vorzufinden. Polymorphkernige Leukozyten, Lymphozyten und rote Blutkörperchen kommen vereinzelt auch im normalen Abstrich vor.

6. Sonstige Zellelemente

Neben den genannten Zellen enthalten zytologische Abstriche eine mehr oder weniger große Zahl von Fettzellen, die bei der Punktion an der Brustdrüsenperipherie gehäuft im zytologischen Bild auftreten. Ihre Diagnose ist evident: große, runde Zellen, deren voluminöser Kern von den optisch leeren, das Zytoplasma durchsetzenden Vakuolen an die Peripherie gedrängt wird.

Desquamierte Plattenepithelien sind nur vereinzelt zu finden; meist kommen sie in Form von verhornten, flachen, polygonalen Zellen, oft nur als kernlose Schollen vor. Immer vorhanden sind sie bei Mammillenabstrichen. Atypische Hautepithelien können beim M. Paget abgeschilfert werden.

Schließlich sei noch auf kleine, zipfelförmig ausgezogene Zellen mit länglichem Kern hingewiesen, die häufig bei Abstrichen von Mastopathien auftreten und als Zellelemente myoepithelialen Ursprungs gedeutet werden.

7. Hintergrund

SÖDERSTRÖM (1966) spricht von einem 'mammaspezifischen Hintergrund', der sich mit MGG blaß rosa oder violett anfärbt und mit kleinen dunkelroten oder bräunlichen Granulas punktiert ist, die oft nur mit starker Vergrößerung sichtbar sind. Bisweilen kann der Hintergrund auch klar, homogen oder fettig schaumig sein.

II. Tumorzellen

In der Folge seien die diagnostisch wichtigen Eigenschaften der Einzelzelle und des Zellverbandes an Hand der von PAPANICOLAOU (1958) aufgestellten Richtlinien aufgeführt und ihre spezielle Bedeutung für die Zytodiagnostik der Mammatumoren aufgezeigt.

Malignitätskriterien

Die allgemein gültigen Kriterien werden unterteilt in: (1) Kriterien die sich auf strukturelle Veränderungen der Zelle und des Zellkerns stützen, (2) jene, die auf Veränderungen in der Beziehung der Zellen zueinander beruhen und (3) indirekte Kriterien.

1. Strukturelle Veränderungen der Zellen und ihrer Kerne

A: Veränderungen des Kerns

Atypien des Kerns sind die verdächtigsten und verläßlichsten Veränderungen, durch die maligne Zellen im zytologischen Bild der Brustdrüsenerkrankungen erkannt werden (PAPANICOLAOU, 1954). Die meisten Tumorpunktate zeichnen sich, worauf auch STREICHER et al. (1953) und FIEBELKORN (1954) hinweisen, durch eine auffallend geringe Anisozytose aus, so daß den folgenden Veränderungen des Kerns eine besondere Bedeutung zukommt:

a) unverhältnismäßige Vergrößerung des Kerns mit Vergrößerung der Kern-Plasma-Relation;

b) Hyperchromasie auf Grund vermehrten Chromatingehaltes;

c) strukturelle Veränderungen, wie atypisches Chromatingerüst; Chromatinvergröberung und -verklumpung; völlige Opazität, unregelmäßige Begrenzung, tiefe Kerbung, Furchung der Lappung des Kerns;

d) vermehrte, bizarr verformte oder vergrößerte Kernkörperchen. CARDOZO (1950) sieht in der Basophilie des Nukleolus bei der Giemsa-Färbung einen zusätzlichen Malignitätshinweis. Stark verdächtig sind in der Regel vergrößerte Nukleolen in reifen Zellen mit schon pyknotischen hyperchromatischen Kernen, oder in mehrkernigen Riesenzellen.

e) mehrkernige Zellen;
sind die Kerne gleichmäßig und nicht verstärkt nukleolisiert und findet sich zusätzlich Pigment- oder Fremdkörperphagozytose, so ist ihre Tumornatur weitgehend ausgeschlossen, wie dies bei den Schaumzellen der Fall ist.

f) vermehrte und atypische Mitosen und Kernabsprengung als ihre Folge;

g) betonte Verbreiterung der Kernmembran;

h) degenerative Veränderungen, wie abnorme Vakuolenbildung, Auflösungserscheinungen oder komplette Resorption des Kerns.

B: Veränderungen des Zytoplasmas
Sie sind nur bei gleichzeitigen Kernveränderungen als Malignitätskriterien zu werten.

a) Veränderungen, die sich in der Veränderung der Färbbarkeit wiederspiegeln; Neigung zu vermehrter Plasmabasophilie auf Grund eines erhöhten RNS-Gehaltes;

b) Hypo- und Hyperchromasie;

c) völliger Verlust der Plasmaorganisation (Symplasma);

d) atypische Vakuolenbildung.

C: Veränderungen der Zelle als Ganzes

a) abnorme Vergrößerung der Zelle bis zur Riesenzellbildung;

Dies ist ein wichtiges Kriterium, da alle malignen Zellen mit Ausnahme des kleinzelligen Karzinoms (BLACK et al. 1956; PAPANICOLAOU, 1958; FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968), deren kleine, relativ uniformen Zellen leicht als gutartig interpretiert werden können, größer als die gutartigen Zellen sind. Als allgemeine Regel gilt, daß mit zunehmender Zellgröße der Malignitätsgrad steigt.

b) atypische Formveränderung der Zelle;
z.B. Zellen, die extrem ausgezogen sind oder bizarre Formen haben, wobei ausgezogene Zellen mit normalem Kern nicht als maligne angesehen werden sollten.

c) degenerative oder nekrotische Veränderungen, die allerdings ebenfalls nicht beweisend für eine Malignität sind.

2. Veränderungen der Zellen im Zellverband

A: Unregelmäßige Anordnung der Zellen bei Verlust der Uniformität

B: Anisonukleose und Anisozytose

C: Unklare Zellbegrenzung bei Zerfließlichkeit des Zytoplasmas

D: Umgreifen einer Zelle durch ihre Nachbarzelle, wobei diese sie zu verschlingen scheint ('engulfment', PAPANICOLAOU, 1958).

3. Indirekte Kriterien

Wegen der oft das Karzinom begleitenden entzündlichen Reaktion des Gewebes sind polymorphkernige Leukozyten, kleine Makrophagen und Lymphozyten keine Seltenheit. Starke Blutungen und die Anwesenheit von frischem Blut sind nicht in dem Maß verdächtig für ein malignes Geschehen, wie altes geronnenes Blut und degenerierte Erythrozyten. Bei Punktaten in vivo findet man immer etwas Blut.

Hyperchromasie, Kernvergrößerung, gestörte Kern-Plasma-Relation, Nacktkernigkeit, Anisozytose usw. sind morphologische Aberrationen, die auch vereinzelt an scheinbar normalen Zellen, bei regenerativen und entzündlichen

Prozessen vorkommen, wenn auch nicht immer in der gleichen Häufigkeit, Großartigkeit und Kombination. "Es gibt keine sicheren und konstanten morphologischen Merkmale der Geschwulstzelle im Auflösungsbereich des Lichtmikroskops". (SIEGMUND, 1953)
Eine genügende Beweiskraft für eine positive Diagnose hat nur die Erfüllung einer Vielzahl von Kriterien, denen im einzelnen zwar eine unterschiedliche Bedeutung zukommt, nach richtiger Zuordnung und Bewertung in ihrer Gesamtheit aber eine richtige Beurteilung der Geschwulst ermöglichen. "Je mehr Merkmale und je öfter diese in den einzelnen Zellen auftreten, umso geringer wird die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um eine normale Zelle handelt und umso sicherer wird die Krebsdiagnose". (HARTMANN, 1957)

Die zweite grundsätzliche Schwierigkeit liegt darin, daß bei der zytologischen Diagnostik alle jenen Relationsänderungen fehlen, die auf Zusammenhangs- und Gegenseitigkeitsbeziehungen beruhen, d.h. Feststellungen von Beziehungsänderungen topographischer Natur und eines Strukturverlustes im Rahmen geweblicher Zusammenhänge.
Es ist ohne weiteres erklärlich, daß unter diesen Umständen eine zytologische Entscheidung nur dem besonders Erfahrenen möglich ist und daß auch ihn nur eine besonders scharfe Kritik vor Fehldiagnosen sichert (FIEBELKORN, 1954).

III. Zellbilder von pathologischen Brustdrüsenveränderungen

Durch Vergleich des durch Punktion und Abstrich von definierten pathologischen Gewebsveränderungen gewonnenen Materials mit den histologischen Schnitten und unter Berücksichtigung zahlreicher Veröffentlichungen (MARSAN u. BERTINI, 1969; MOURIQUAND, 1962; MOURIQUAND et al. 1962; PAPANICOLAOU, 1954; PAPANICOLAOU et al., 1954, 1956, 1958; SAPHIR, 1950, 1952; EISEN u. TAFT, 1951; WIMAN u. SKOGH, 1963; TRIBE, 1965; SÖDERSTRÖM, 1966; KOSS, 1968; PILAR u. RUBENSTONE, 1968; OSBORN, 1953; FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968; HUGHES u. DODDS, 1968; WEBB, 1970) wird der Versuch unternommen, dem histologischen Bild ein charakteristisches

zytologisches gegenüberzustellen. Im Blickpunkt des folgenden Teils steht also die Frage, inwiefern ein histologischer Gewebsprozess seinen Ausdruck im zytologischen Bild findet. Ziel dieser Gegenüberstellung wäre eine allein auf der zytologischer Grundlage basierende Tumordiagnostik.

1. Mastitis und Mammaabszeß

Keinesfalls alle Punktate von Entzündungsherden sehen eitrig aus: oft enthält man durch die Punktion kleine oder große, blutig bis blaßrote Flüssigkeitstropfen. Die mikroskopische Untersuchung des gefärbten Ausstrichs zeigt auf dem Hintergrund von strukturlosem Detritus Entzündungszellen. Bei akutem Geschehen beherrschen polymorphkernige Leukozyten das zytologische Bild, während mit zunehmender Chronizität des Prozesses die Zahl der Histiozyten und Lymphozyten zunimmt. Sowohl Makrophagen als auch Schaumzellen können phagozytierte Leukozyten, Erythrozyten oder Zelltrümmer enthalten.

2. Mastopathia fibrosa cystica

Die Ausstriche sind durchschnittlich zellarm und zeigen in der Regel nur wenige locker verstreute Platten oder Gruppen von Epithelzellen mit gutem interzellulären Zusammenhalt. Losgelöste Zellen sind selten; wenn sie vorkommen, zeigen sie meist Degenerationserscheinungen. Nackte Kerne sind häufiger. Bei stärkeren zystischen Komponenten finden sich auch mehr oder weniger Schaumzellen unterschiedlicher Größe, einschließlich zwei- und mehrkerniger Formen und Zystenepithelien. Vereinzelt beobachtet man Leukozyten und Makrophagen; nicht ungewöhnlich ist das Vorkommen von Erythrozyten.

Die bei apokriner Metaplasie des Epithels auftretenden Zellen unterscheiden sich strukturell völlig von den normalen Epithelien. Diese gutartigen Zellen können leicht wegen ihrer Größe mit malignen Zellen verwechselt werden. Auffallend ist ihr reichlich vorhandenes Zytoplasma (Kern-Plasma-Relation 1:5, TRIBE, 1965) mit betonter Vakuolenbildung, ihre stark

ausgeprägte Basophilie und ein definierter ektoplasmatischer Rand. Die leicht hyperchromatischen Kerne unterschiedlicher Größe variieren nur leicht in ihrer Gestalt; das vesikuläre Kernchromatin enthält einen dunklen Nukleolus. Die Zellen gruppieren sich meist zu kleinen Platten und Haufen.

3. Brustzyste

Bei der Punktion von Zysten kann oft nur spärliches Material gewonnen werden. Dies bedeutet jedoch nicht notwendigerweise eine geringe Abschilferungstendenz des Epithels; vielmehr mag die relativ hohe Verdünnung der Zellen in der Zystenflüssigkeit und ihre ziemlich geringe Haftbarkeit auf dem Objektträger zur geringen Zellausbeute beitragen. Bei größeren Zysten scheint daher das Zentrifugieren der Zystenflüssigkeit ratsam.

Das zytologische Bild unter Berücksichtigung der Art und Quantität der abgesaugten Flüssigkeit ermöglicht es, den Beweis für das Vorhandensein einer Zyste zu erbringen. Außerdem gibt der Charakter der gefundenen Epithelzellen Hinweise auf etwaige proliferative Prozesse in der Zystenwand.

Die Flüssigkeit kann gelb, braun, milchig oder rot gefärbt sein. Im zytologischen Ausstrich entdeckt man neben Schaumzellen zwei sich von den Wandepithelien ableitenden Zelltypen: eine kleinere undifferenzierte Zellart mit kleinem dichten Kern und sehr hoher Kern-Plasma-Relation und eine größere differenziertere, die eine runde, ovale oder leicht ausgezogene Form und ein mehr feinvakuolisiertes Zytoplasma besitzt. Ihr Kern ist granuliert und hat ein oder mehrere klar abgrenzbare Kernkörperchen. Papilläre Strukturen und blasse Epithelien können vorkommen.

4. Papillom

Beim Papillom sind zytologisch Zellzusammenballungen auffällig, die zum Teil verschiedenartig verzweigt oder länglich sein können und somit

den Eindruck eines aktiv wachsenden Prozesses vermitteln. Meistens scheinen diese Gruppen nur aus Zellen zu bestehen, da nur selten verbindendes Gewebe erkennbar ist.

Gewöhnlich ist die Einzelzelle größer als die undifferenzierte Gangepithelzelle, was sowohl auf einen vermehrten Zytoplasmagehalt als auch auf eine mäßige Kernvergrößerung zurückzuführen ist. Bedingt durch den Druck der Nachbarzelle variiert ihre Form stark; das Zytoplasma ist homogen und nicht selten vakuolisiert. Die Vakuolen sind in der Regel groß und klar.

Nach PAPANICOLAOU et al. (1958) unterscheidet sich die Verteilung der Fettropfen derart von der der Schaumzellen, daß die kleinen Fettropfen perinukleär lokalisiert sind.

Die Mehrzahl der Zellen besitzen einen Kern, jedoch können auch Zwei- und Mehrkernigkeit vorkommen. Sie sind oft pyknotisch und können unregelmäßig begrenzt sein. Auch 'engulfment' kann beobachtet werden. Wegen der häufigen Kernpyknose und der hohen Dichte des Zytoplasmas färben sich die Zellhaufen intensiv an. Zellen, wie sie in papillären Zellverbänden vorkommen, können auch kleinere Gruppen bilden oder einzeln vorliegen.

Diese Beschreibung der Zellen und Zellgruppen darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß erhebliche Variationen von Zellverband zu Zellverband und zwischen den einzelnen Zellen einer Zellgruppe möglich sind. Die wichtigsten betreffen Kern- und Zellgröße. Größere Zellunregelmäßigkeiten, unterschiedliche Zellgrößen und u.U. atypische Kerne sind durchaus keine Seltenheit. Manchmal haben die Zellen die Größe der normalen Gangepithelzellen. In diesem Falle sind die Zellverbände und die sie bildenden Zellen zahlreicher.

5. Fibroadenom

Bei den Fibroadenomen unserer Untersuchungsreihe fiel zytologisch lediglich ein höherer Zellreichtum auf, jedoch konnte kein typisches Zellbild gefunden werden.

Wir beobachten eine wesentlich größere Anzahl von Epithelzellhaufen, die wie Trauben aussehen. Sie bestehen aus runden, unter sich völlig gleichartigen, fast gänzlich von Zytoplasma befreiten Kernen, oder aus Zellen mit reichlich basophilem Zytoplasma und regelmäßigem Kernchromatingerüst.

Atypische Zellen sind häufig und besonders bei jungen Frauen zu finden (BERG, 1961).

Vereinzelt sind isolierte Zellen oder nackte Kerne zu erkennen. Die Uniformität ihrer Größe, ihre regelmäßige Form und ihr gleichmäßiges Chromatingerüst erlauben die Abgrenzung zur Krebszelle.

Neben den beschriebenen Epithelzellen sieht man im zytologischen Bild eine zweite Zellart: die Stromazellen bzw. ihre nackten Kerne ('bipolar naked nuclei', FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968). Das Zytoplasma sitzt meist als zipfliger Ausläufer jedem Kernpol auf. Besonders das intrakanalikulär wachsende Fibroadenom zeigt zahlreiche Stromafragmente. Sie sind über den ganzen Ausstrich verteilt.

6. Karzinom

Schon bei makroskopischer Betrachtung des Objektträgers fällt hier der amorphe, schmierige, ungleichmäßig gefärbte Ausstrich auf. Unter dem Mikroskop finden sich hyperchromatische Zellen unterschiedlicher Größe und Form, die diffus verteilt sind. Die Zellen erscheinen oft als Synzytium mit Verlust des Zusammenhalts. Sie sind meist über den ganzen Objektträger verstreut und ihre Verteilung erinnert an die Anordnung der Blutzellen im hämatologischen Ausstrich. Das Zytoplasma der Krebszelle färbt sich mit MGG grau-blau. Manchmal sind alle Zellelemente im Ausstrich neoplastischer Natur, gelegentlich umgeben normale Zellen Krebszellen oder umgekehrt.

Ein spezifisches Merkmal vieler Ausstriche von Mammakarzinomen ist die enge Beziehung zwischen Krebszellen und Fettropfen. Um die Krebszellgruppen lagert sich oft ein Hof von Fettvakuolen. Fettzellen werden bei dieser Konstellation selten gesehen. Diesem immer wiederkehrenden

Phänomen mißt SÖDERSTRÖM (1966) besondere Bedeutung bei. "Dieser Hof von Fettvakuolen kann auch bei metastatischen Prozessen, z.B. im Knochen beobachtet werden, wobei dieses Merkmal zusammen mit dem typischen Hintergrund auf ein vom Brustdrüsengewebe ausgehendes Geschehen hinweist".

Mit Ausnahme der szirrhösen Karzinome, bei denen man sich meist mit wenigen Zellverbänden begnügen muß, erfolgt die Loslösung der Zellen aus Tumoren bemerkenswert leichter als aus dem Normalgewebe. Dies trifft besonders für medulläre Karzinome und weiche solide Tumoren zu, die wesentlich reichlicheres Material liefern. Das zytologische Bild wird dann meist nicht von Tumorzellverbänden, sondern von einer Unzahl einzeln liegender Zellen beherrscht. Diese Tendenz der Karzinomzelle, sich leicht aus dem Gewebsverband zu lösen, führt COMAN (1944, 1961) auf einen niedrigen Calciumgehalt der die Zellen umgebenden Flüssigkeit zurück. Dies ist aber wahrscheinlich nicht die einzige Ursache. KOSS (1968) hält zusätzlich einen Defekt der Zellstruktur und speziell der Desmosomen für möglich.

7. Paget-Krebs der Mamille

Neben Plattenepithelien von der Mamillenoberfläche, roten und weißen Blutkörperchen, kernlosen Schollen und Zelldetritus sind vereinzelt Epithelzellen von den Ductus lactiferi zu erkennen. Das spezielle Kennzeichen dieser Krebsart aber ist eine große Zelle mit tief basophilem, manchmal vakuolisierten Zytoplasma und einem kleinen, abnorm hyperchromatischen oft pyknotischen Kern: die Paget-Zelle. Ihre Kern-Plasma-Relation ist oft niedrig (WEBB, 1970).

D: STATISTISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

I. Histologische Diagnosen

Die Zusammenstellung in Tab. 2 zeigt die histomorphologischen Diagnosen bei 200 Patientinnen und Patienten. Sie verteilen sich wie folgt: 66 Mastopathie I, 21 Mastopathie II, 10 Mastopathie III und 103 infiltrierendes Karzinom. Bei den 97 Mastopathieformen unterschiedlichen Proliferationsgrades fanden sich die im einzelnen aufgeführten gutartigen Gewebsprozesse.

Mastopathie I	66
II	21
III	10
Papillom	3
Gynäkomastie	3
Fibroadenom	13
sklerosierende Adenose	3
Karzinom	103
Cystosarcoma phyllodes	1

Tab. 2: Histologische Diagnosen

Die Aufschlüsselung der Karzinome nach ihrem histologischen Aufbau zeigt Tab. 3.

Carcinoma solidum simplex	26
Carcinoma solidum szirrhosum	18
Carcinoma solidum medullare	4
Adenokarzinom	16
Comedokarzinom	12
Mischformen dieser Arten	21
Paget-Karzinom	2
Gallertkarzinom	4
	103

Tab. 3: Histologische Aufteilung der Mammakarzinome

II. Gegenüberstellung Zytologie : Histologie

In der Tab. 4 sind die zytologischen Gruppen und die ihnen zugrunde liegenden histologischen Veränderungen miteinander korreliert.

HISTOLOGIE		ZYTOLOGIE				
Diagnose	Fall-zahl	I-II	III	IV-V	falsch pos.	falsch neg.
Mastopathie I	66	61	2	3	5/66 (7,6%)	-
Mastopathie II	21	14	6	1	1/21	-
Mastopathie III	10	3	5	2	-	3/10
Karzinom	103	4	4	95	-	8/103 (7,8%)
Gesamtzahl	200		200		6/87 (6,9%)	11/113 (9,7%)

Tab. 4: Ergebnisse bei zytologischer und histologischer Simultanuntersuchung von 200 Exzisionen der Brustdrüse.

Das zytologische Ergebnis stimmt bei der einfachen Mastopathie (M I) mit der Histologie in 61 von 66 Fällen (92%) überein. Zweimal wurden auffällige Zellen und dreimal karzinomverdächtige Zellen gefunden, obwohl in den histologischen Schnitten keine kanalikulären oder duktulären Epithelproliferationen vorlagen.

Bei der Mastopathie mit regulärer Epithelproliferation (M II) wurde zytologisch in 14 von 21 Fällen Gruppe I - II und in 6 Fällen Gruppe III diagnostiziert. In einem Fall (1/21) fanden sich in einem zellreichen Ausstrich zahlreiche karzinomverdächtige Zellen.

In der Gruppe der Mastopathien mit mehr oder minder stark atypischer Epithelproliferation (M III), die bei 10 Patientinnen vorlag, boten die Ausstriche von 3 Patientinnen ein völlig unauffälliges Bild; fünfmal wurde das Zellbild in Gruppe III und zweimal in Gruppe IV bzw. V eingeordnet.

Bei den 97 Mastopathien bestanden gleichzeitig noch 13 mal fibroadenomartige Dysplasien, die zytologisch lediglich durch einen höheren Zellreichtum ohne typische Zellform auffielen.
Die histologische Diagnose 'infiltrierendes Karzinom' wurde zytologisch in 95 von 103 Fällen (92%) richtig positiv bewertet. In 8 Fällen konnten jedoch keine sicheren Karzinomzellen gefunden werden.
Die Auswertung der Zellausstriche aus den Feinnadelpunktionen, die unmittelbar vor der Probeexzision von Chirurgen durchgeführt worden waren, ergab in nur 16 von 26 Fällen (61,5%) mit histologisch verifiziertem Karzinom, sichere Krebszellen.

III. Fehlerquoten der zytologischen Methode

In der Gruppe der infiltrierenden Karzinome wurde in vier Fällen nur Gruppe II und in vier Fällen Gruppe III diagnostiziert. Das entspricht einer Rate von 7,8% falsch negativen Befunden.
In zwei Fällen handelt es sich um Mikrokarzinome, in weiteren drei Fällen um kleine szirrhöse Karzinome. In der Gruppe der histologischen Karzinome, die zytologisch mit Grup. III beurteilt wurden, fanden sich in drei Fällen gut differenzierte Adenokarzinome.
Zusammen mit den 3 zytologisch völlig unauffälligen Befunden der Gruppe M III ergibt dies insgesamt eine Fehlerquote von 9,7%.

In der Gruppe der einfachen Mastopathien ergaben sich die falsch positiven Diagnosen bei 5 Mastopathiefällen mit kleineren oder größeren Zysten, die schaumige Epitheldesquamationen und chronisch granulierende Zystenwandentzündungen aufwiesen. Bei der Mastopathie II fanden sich in einem Fall (1/21) in einem zellreichen Ausstrich zahlreiche karzinomverdächtige Zellen mit Kernvergrößerungen, 1 - 3 deutliche Nukleolen und Plasmavakuolisierungen. Im entsprechenden histologischen Bild handelte es sich um ein zur Mamma lactans differenzierendes hyperplastisches Parenchym mit Vakuolenbildungen des Zytoplasmas der Acinusepithelien.
Der Anteil der falsch positiven Befunde lag also insgesamt bei 6,9%.

E: DISKUSSION

Bevor im letzten Kapitel in einer zusammenfassenden Übersicht auf die Leistungsfähigkeit der Mammazytologie eingegangen wird, werden in den folgenden Abschnitten die diagnostischen Möglichkeiten dieser Methode erläutert und auf Gefahren, Fehlerquellen und Vorteile hingewiesen. Unser diagnostisches Vorgehen stützt sich hauptsächlich auf die Punktionszytologie.

I. Allgemeine Bemerkungen zur Methodik

"Die 'zytologische' Diagnose von Brustdrüsenerkrankungen setzt sich zusammen aus 3 Komponenten: der klinischen Untersuchung vor dem Eingriff, den Feststellungen während der Feinnadelpunktion des Knotens und der mikroskopischen Auswertung der Ausstriche". FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968)

Im günstigsten Fall nimmt der Zytologe, der den Ausstrich auswertet, auch die Feinnadelpunktion vor. Nur so können die diagnostischen Möglichkeiten dieser Methode optimal genützt werden. Er wird dadurch mit dem klinischen Problem konfrontiert und kann sich seine eigene Meinung über den Fall bilden. Außerdem gewinnt er, während er die Punktion durchführt, zusätzlich Informationen über Größe, Lage und Konsistenz des Knotens. Die Konsistenz - weich, solid oder fibrös - gibt ihm Hinweise über die zu erwartende Zelldichte. Es ist notwendig die Zellausbeute abzuschätzen und zu entscheiden, ob die Punktion wiederholt werden soll.

Die Beurteilung des Punktats mit bloßem Auge kann ebenfalls hilfreich sein. Es kann flüssig, semisolid oder solid und möglicherweise mit Blut vermischt sein. Wird bei der Punktion eine größere Flüssigkeitsmenge aspiriert, so kann man auf das Vorhandensein einer Zyste schließen.

Beim Ausstreichen eines soliden Punktates kann der erfahrene Untersucher eine ziemlich genaue Aussage darüber machen, ob es Tumorgewebe enthält oder sich hauptsächlich aus nekrotischem oder amorphem Material zusammensetzt. Ist letzteres der Fall, sollte die Punktion wiederholt werden; möglicherweise kann dann von der Peripherie des Tumorbezirkes besser er-

haltene Zellelemente gewonnen werden.
"Wenn die Ausstriche dem Zytologen von auswärts zugeschickt werden, hängt viel von der Genauigkeit der klinischen Angaben und noch mehr von dem technischen Geschick, mit dem das Material gewonnen und der Ausstrich angefertigt wurde, ab". (FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968)

II. Diagnostik nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen

Der Ausstrich von gutartigen Tumoren fällt vor allem durch seine Zellarmut auf, da die intakte bindegewebige Organisation dieser Geschwülste die Loslösung der Einzelzelle aus dem Verband erschwert. Ausnahmen bilden die Punktate von gutartigen Brustdrüsenerkrankungen junger Frauen und die Ausstriche von Fibroadenomen. Auf die geringe Zellausbeute haben auch SAPHIR (1950, 1952), DUDGEON et al. (1927, 1934), GODWIN (1964), KJELLGREN (1964), TRIBE (1965), SÖDERSTRÖM (1966), PILAR u. RUBENSTONE (1968) und andere Autoren hingewiesen.

In morphologischer Hinsicht enthalten die Punktate nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen Zellmaterial von ganz unterschiedlichem Charakter. Eine differenzierte Diagnostik aus dem zytologischen Ausstrich ist nach unseren Erfahrungen in einzelnen Fällen durchführbar, im allgemeinen jedoch nicht möglich. Eine solche Diagnostik überschreitet letztlich die durch die zytologische Methode gesetzten Grenzen (RIES, 1967).

Die Möglichkeit einen entzündlichen Prozeß - Mastitis oder Mammaabszeß - in jenen Fällen zuverlässig zu diagnostizieren, bei denen das klinische Bild einem Karzinom entspricht, ist von besonderer Bedeutung. Der Charakter der Entzündung kann manchmal im Ausstrich festgestellt werden (SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA, 1959; KLIMANOVA, 1960). Shiller-Volkova u. Agamova fanden bei 7 von 8 entzündlichen Prozessen Mikroorganismen: in 6 Fällen waren Streptokokken, Staphylokokken oder Diplokokken, in einem Fall Tuberkelbakterien nachweisbar.

Bei Brustzysten bietet die Punktion einen zweifachen Vorteil: einerseits kann man die zystische Natur des Tumors erkennen, andererseits kann das Punktat zytologisch ausgewertet werden. Die Zystenbildung in der Mamma stellt nach Ansicht vieler Autoren eine echte Indikation für die Feinnadelpunktion dar. Es wird aber die Forderung gestellt, daß eine Exzision erfolgen muß, falls das Aspirat blutig ist, der Knoten nach der Punktion nicht vollständig verschwindet, die Ausstriche Karzinomzellen zeigen oder die Zyste sich nach zweimaliger Punktion erneut füllt (JOHNSTON, 1953; PATEY u. NURRICK, 1953; OSBORN, 1953; ROSEMOND et al., 1954; GOODE et al., 1954; FLEMING, 1955; BOSCHMANN, 1966; SCHUNGH u. CAVANAGH, 1966; SOOST, 1970). Andere Autoren lehnen jedoch dieses Vorgehen entschieden ab (Literatur siehe GLASSMAN, 1961).

GESCHICKTER (1945) betont, daß 'eine solitäre Zyste die häufigste gutartige Brustdrüsenveränderung im krebsgefährdeten Alter der Frau ist und die Differenzierung vom Karzinom oft ein schwieriges Problem darstellt'.
Um den Wert der Feinnadelpunktion für die zytologische Differentialdiagnose zum Zystenkarzinom aufzuzeigen, seien zwei Untersuchungsserien aus der Literatur angeführt.

Literatur	Zahl d. Fälle	Ca	richtig positiv	falsch neg.	gutart. Zysten	richtig negativ	falsch pos.
Papanicolaou et al. (1958)	94	7	5	2 (25%)	86	72	1 (1,1 %)
Cornillot & Verhaeghe (1959)	66	8	2	6 (75%)	58	56	2 (3,4%)

Tab. 5: Zytologische Auswertung von Zystenpunktaten

Wie aus der Tab. 5 hervorgeht, ist das von Zysten durch Feinnadelpunktion gewonnene Material zytologisch auswertbar und zur Differentialdiagnose zwischen gutartiger Brustzyste und Karzinom geeignet. Die im Vergleich zur

Punktion solider Tumoren weitaus nicht so befriedigenden Ergebnisse sind hauptsächlich auf die größeren Schwierigkeiten bei der Zellgewinnung zurückzuführen. Andererseits darf die Zusammensetzung der Untersuchungen nicht darüber hinwegtäuschen, daß das in Zysten wachsende Karzinom sehr selten ist, "da die Mehrzahi der Brustzysten ihr Wandepithel verlieren, wenn sie einen Durchmesser von einigen Millimetern erreichen. Sogar in jenen Zysten, die ihr Epithel behalten, sind atypische hyperplastische Epithelveränderungen nahezu nicht existent" (FOOTE u. STEWART, 1945).

Unsere Punktate von Fibroadenomen enthielten interessanterweise sehr viel Zellmaterial, worauf auch DUDGEON et al. (1927, 1934), SAPHIR (1950, 1952), GODWIN (1964), KJELLGREN (1964), TRIBE (1965), SÖDERSTRÖM (1966), WEBB (1970) und viele andere Autoren hinweisen. Ein typisches Zellbild dieser Veränderung konnte von uns jedoch nicht gefunden werden. Auch SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA unternahmen den Versuch, die Diagnose 'Fibroadenom' anhand des Ausstrichs zu stellen, wie dies von ABRAMOV (1953) für möglich gehalten wird. Sie mußten jedoch bei der genauen Durchsicht der Präparate feststellen, daß die Zellen des Zytogramms völlig identisch waren mit den bei der Mastopathie gefundenen Zellelementen. "Beim Fibroadenom kann die Diagnose nur histologisch gestellt werden" (ZAJICEK, 1967). Zusammen mit dem klinischen Befund kann jedoch der relative Zellreichtum im Ausstrich die Verdachtsdiagnose 'Fibroadenom' rechtfertigen.

III. Die Karzinomdiagnose mittels Feinnadelpunktion in der klinischen Praxis

Wie schon mehrfach betont, wurde unser Material ganz gezielt, das heißt unter optimalen Bedingungen gewonnen. Daß der Technik der Feinnadelpunktion auch eine bedeutende Rolle bei der Karzinomdiagnostik in der klinischen Praxis zukommt, zeigen die an der Chirurgischen Klinik der Universität München erzielten Ergebnisse und die in der Literatur veröffentlichten Zahlen.

Von den zahlreichen Statistiken (SAYAGO, 1942; ADAIR, 1949, KAAE, 1951; GODWIN, 1956; GIBSON u. SMITH, 1957; SMITH et al., 1959; CORNILLOT u. VERHAEGHE, 1959; De THE, 1959; SICARD, 1959; SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA, 1960; KLIMANOVA, 1960; BONNEAU et al., 1960; CYBENKO, 1961; v. HAAM, 1962; VERHAEGHE,1963; BODDINGTON u. SPRIGGS, 1965; SÖDERSTRÖM, 1966; ZAYDELA, 1967; WINSHIP, 1969; WEBB, 1970; IONESCÚ, 1969; KRASOVEC, 1969; LAUMONIER u. HEMET, 1969; ZAJICEK et al., 1970) seien nur die umfangreichsten zitiert.

Literatur	Zahl d. Brüste	Histol. belegte Karzinome		Feinnadelpunktion			
				falsch pos.		falsch neg.	
		n	%	n	%	n	%
Cornillot & Verhaeghe (1959)	500	258	51,6	4	1,7	41	15,9
Smith et al. (1959)	202	80	39,6	3	2,5	19	23,8
Shiller-Volkova & Agamova (1960)	263	165	62,7	4	4,1	44	26,7
Zajdela (1967)	1027	759	73,3	1	0,4	58	7,6
US-Krasovec (1968)	521	382	62,9	2	1,0	42	12,8
Laumonier & Hemet (1968)	1000	456	45,6	13	2,4	124	26,5
Zajicek et al. (1970)	2077	1068	51,4	1	0,1	106	9,9
Gesamt	5590	3114	55,6	28	1,7	431	13,8

Tab. 6: Häufigkeit falsch positiver und falsch negativer Punktionsbefunde bei histologisch verifizierten Brustdrüsenveränderungen.

Die Gesamtzahl der in der Tab. 6 aufgeführten 5 590 Fälle wurde sowohl zytologisch als auch histologisch ausgewertet. Die histologische Untersuchung ergab in 3 114 Fällen die Diagnose 'infiltriertes Karzinom'. Unter den verbleibenden histologisch als gutartig eingestuften Fällen wurde 28 mal (1,7%)

zytologisch eine falsch positive Diagnose gestellt. In 431 (13,8%) Krebsfällen war bei der Punktion die zytologische Diagnose falsch negativ. Auf die Fehlerursachen wird später eingegangen. Die Häufigkeit der falsch negativen Befunde variieren jedoch stark: von 7,6% (ZAJDELA, 1967) bis 26,7% (SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA, 1960). Diese Zahlen werden verständlicher, wenn man die unterschiedliche Zusammensetzung der verschiedenen Serien beachtet. Der Prozentsatz der histologisch nachgewiesenen Karzinome bewegt sich zwischen 39,6% (SMITH et al., 1959) und 73,3% (ZAJDELA, 1967). Die Auswahl der Fälle für die Feinnadelpunktion und der unmittelbar nachfolgende chirurgische Eingriff können die Treffsicherheit der zytologischen Diagnostik beeinflussen.

Auch die Zahl der Punktionen, die im speziellen Fall gemacht wurden, mögen die Genauigkeit der zytologischen Methode mitbestimmt haben. In der von SMITH et al. (1959) zitierten Serie wurden nur die Ergebnisse der ersten Punktion berücksichtigt. Eine Wiederholung der anfangs negativen Befunde führte bei ihnen erwartungsgemäß zu einer Senkung der falsch negativen Diagnosen; sie erzielten eine Verbesserung von 23,8% auf 7%.

Ob der Zytologe selbst die Punktion durchführt, wie dies bei ZAJDELA (1967) und ZAJICEK et al. (1970) der Fall ist, oder ihm die Ausstriche von auswärts zugeschickt werden, mag ein weiterer wichtiger Punkt sein.

Schließlich kann das unterschiedliche technische Geschick der einzelnen Zytologen und ihre ungleiche Erfahrung in der Beurteilung der Ausstriche vor allem zu Beginn der Untersuchungsreihen eine Rolle gespielt haben.

Wie sehr mit zunehmender Erfahrung die zytologische Diagnostik an Genauigkeit gewinnt, zeigt ein Vergleich der von ZAJICEK et al. in den Jahren 1955 - 1963 erzielten gesamten Ergebnisse mit ihren allein im Jahre 1962 (ZAJICEK et al., 1965) durchgeführten Feinnadelpunktionen, d.h. nach vielen Jahren routinemäßiger Anwendung dieser Technik. In diesem Jahr wurde von ihnen keine falsch positive Diagnose gestellt und nur in 7,9% der Fälle ein zytologisch falsch negativer Befund erhoben.

Ein solcher Genauigkeitsgrad ist wahrscheinlich nur erreichbar, wenn der Zytologe, der den Ausstrich auswertet, die Punktion selber durchführt und über

eine langjährige Erfahrung verfügt.

IV. Die Differentialdiagnose der einzelnen Karzinomformen

Die Zytodiagnostik der Brustdrüse befaßte sich hauptsächlich mit einem Problem: der Karzinomdiagnose. Differenzierte Informationen über andere Aspekte der Brustdrüsenpathologie wurden lange Zeit von dieser Methode nicht erwartet. Mit wachsender Erfahrung und Routine der Zytologen stellte sich die Frage, in wieweit die histologische Einteilung der Karzinomformen ihren Niederschlag im zytologischen Bild findet. Dies ist in prognostischer Hinsicht insofern von Bedeutung, als vom Tumortyp die Wachstumsrate des Karzinoms und seine Metastasierungshäufigkeit abhängen (BERG u. ROBBINS, 1966). Der erfahrene Pathologe kann andererseits allein anhand des histologischen Schnittes und der Größe des Tumors eine bis zu 70% richtige Vorhersage über den Befall der axillären Lymphknoten machen (KOUCHOUKOS et al., 1967).

Auf die günstige Prognose des reinen Milchgangkarzinoms wurde vielfach hingewiesen (BUTCHER, 1961; GILLIS et al., 1960; WULSIN, 1962; VOGT-HOERNER, 1963). BLOOM (1963 fand eine sehr schlechte Prognose beim Carcinoma szirrhosum, eine nur anfangs bessere und später schlechte Prognose beim Carcinoma simplex und eine relativ gute Prognose beim Carcinoma adenomatosum und gelatinosum. In Fällen mit deutlicher plasmazellulärer Infiltration um den Krebs herum beobachtet BERG (1963) eine doppelt so hohe 20-Jahresheilung als beim Fehlen von Plasmazellen.

Nach BLOOM u. RICHARDSON (1957) kann man je nachdem, wie weit der Bau des Tumors von der Norm abweicht, verschiedene Untergruppen des Mammakarzinoms unterscheiden: an dem einen Ende stehen die gut ausdifferenzierten, ruhigen Formen, am anderen Ende undifferenzierte, verwilderte Tumoren. So ist es möglich, eine Tumorform in drei Untergruppen oder Grade einzuteilen, die sich insofern verschieden verhalten, als die undifferenzierten (Grad III) eine schlechtere, die differenzierten (Grad I) im allgemei-

nen eine bessere Prognose besitzen.

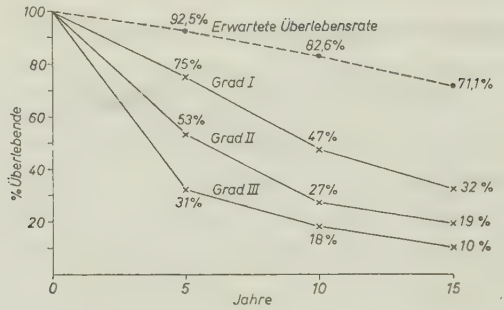

Abb. 1: Abhängigkeit des Überlebens vom Grade beim Mammakarzinom (nach BLOOM u. RICHARDSON, 1957)

Dieses sog. 'Grading' erlaubt also, im Einzelfalle eine gewisse Voraussage über die Wahrscheinlichkeit des Verlaufs zu machen, die dann wiederum das therapeutische Handeln beeinflußt.
Folgende Kriterien können zu einer Typendiagnose herangezogen werden:

Kern- und Kernkörperchengigantismus, losgelöste Chromatinfragmente, vermehrte abnormale Mitosen, stark ausgeprägte zytoplasmatische Vakulisation, Zelldegeneration und hyperchromatische Unregelmäßigkeiten sind Kennzeichen von Karzinomen hohen Malignitätsgrades. Maligne Schaumzellen kommen meist nur bei intraduktalen und Geschwülsten hohen Malignitätsgrades vor (WEBB, 1970).
CASTELAIN u. CASTELAIN (1953) hatten den Eindruck, daß "die zytologische Untersuchung in gewissem Maß die Beurteilung der 'Virulenz' der neoplastischen Zellen, d.h. ihrer Proliferationsneigung zuläßt". Sie hatten in Fällen, bei denen die intranukleären basophilen Formationen der Neoplasmazellen zahlreich oder voluminös waren und sich intensiv angefärbt hatten, gleichzeitig den Befall der Lymphknoten feststellen können, wobei es sich überwiegend um junge Patientinnen gehandelt hat.

Bei zwei von vier schleimbildenden Adenokarzinomen beobachteten wir Krebszellen auf 'schleimigem Hintergrund'. Auch PILAR u. RUBENSTONE (1968) sahen bei gleichen Fällen neoplastische Zellen von mukoidem amorphen Material umgeben.

SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA (1959) fanden in 7 von 12 Fällen, bei denen die histologische Untersuchung die Diagnose 'Adenokarzinom' ergab, einen Teil der zellulären Elemente zu Formen mit glandulärer Struktur und gerundeten Komplexen angeordnet.
Bei szirrhösen Tumoren mußten wir uns meist mit wenigen Zellverbänden zufrieden geben, was eine sorgfältige Durchmusterung aller angefertigter Ausstriche erforderlich machte, während weiche, solide Tumoren wesentlich reichlicheres Material lieferten. Auch andere Autoren (FIEBELKORN, 1954; MARSAN u. BERTINI, 1960; TRIBE, 1965; WEBB, 1970) klagen bei der Punktion szirrhöser Karzinome über die geringe Zellausbeute. Anhand des unterschiedlichen Zellreichtums der Ausstriche unternimmt TRIBE (1965) den Versuch, nach den von BLOOM u. RICHARDSON (Abb. 1) angegebenen histologischen Klassifizierungsschemas das Mammakarzinom zytologisch zu differenzieren. Er kam nach genauer Auszählung der Zellen bei schwacher Vergrößerung zu folgendem Ergebnis:
Abgesehen von gewissen Schwankungen steigt mit zunehmender Malignität des Tumors die Zahl der Zellen im Ausstrich. Zwischen den Karzinomen niedrigen Grades (Grad I) und mittleren Grades (Grad II) war dieser Unterschied deutlicher als zwischen den Karzinomen mittleren Grades und hohen Grades (Grad III). Die falsch negativen Befunde fanden sich hauptsächlich bei den Karzinomen niedrigen Grades, wobei die Mehrzahl der szirrhösen zu dieser Gruppe zählte. "Je niedriger der Grad eines Tumors ist, um so ähnlicher sind die gewonnenen Zellen gutartigen Epithelzellen" (TRIBE, 1965).

Nach unserer Erfahrung gelingt es zwar nicht, wie auch von SIGMUND (1953), FIEBELKORN (1954) und SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA (1959) betont wird, anhand der aus ihrer Umgebung durch Punktion oder Abstrich herausgelösten isolierten Zellen die Bestimmung des Wesens und die morphologische

Klassifizierung einer Geschwulst mit hinreichender Sicherheit vorzunehmen, doch läßt sich aus dem zytologischen Bild ein gewisser Hinweis auf den Ausreifungszustand des Karzinoms entnehmen. Eine rein auf zytologischer Grundlage basierende Differenzierung von Tumoren gehört der Zukunft an (SÖDERSTRÖM, 1966).

V. Punktionszytologie bei 'präcancerösen" Veränderungen

Auch im Bereich der Mamma gibt es - vergleichbar dem Carcinoma in situ der Portio uteri - präinvasive Phasen der Tumorentstehung. Es muß unser Ziel sein, derartige Frühformen von Blastomen zu erkennen und einer Therapie zuzuführen. Nach Meinung von SACHS (1969) entspricht dem Carcinoma in situ der Portio uteri in der Mamma am ehesten die sog. proliferierende Mastopathie. DONTENWILL (1966) rechnet die proliferierende Mastopathie zu den Präkanzerosen im weiteren Sinne, d.h. zu jenen Gewebsveränderungen, auf deren Boden etwa 3 - 20% die Wahrscheinlichkeit einer Krebsentwicklung besteht. Dagegen ist es nach Ansicht von BÜNGELER (1955), DONTENWILL (1955), BAUMGARTNER (1966) und vielen anderen nicht statthaft, die Mastopathia fibrosa als Präkanzerose zu bezeichnen und wie eine Präkanzerose zu behandeln. "Kein einziges auf dem Boden der Mastopathie entstandenes Karzinom entwickelt sich auf der sog. einfachen Mastopathie" (DEGRELL u. KADAS, 1960).

Wegen der Ungenauigkeit, die der allzu summarischen Bezeichnung Präkanzerose anhaftet und der Schwierigkeiten, die sich bei der Beurteilung von Brustdrüsenveränderungen und deren Verlaufskontrolle ergeben, wird in Anlehnung an EDER (1970) besser von Risikokrankheit gesprochen. Zur Bestimmung des mittleren Entartungsrisikos der Mastopathie werden 3 Faktoren berücksichtigt: Die anatomische Gliederung der Mastopathie nach zyto- und histomorphologischer Dignität und das allgemeine Risiko der Frau, an einem Mammakarzinom zu erkranken sowie die Nachbeobachtung von Frauen mit bioptisch gesicherter Mastopathie (PRECHTEL, 1970).

Die von uns nach Prechtel (1972) vorgenommene Differenzierung der Mastopathie (M I, M II, M III) basiert auf der unterschiedlichen Entartungshäufigkeit. (Tab. 7)

Mastopathie	Beobachtungszeit in Jahren	manifestes Karzinom der gleichen Seite	Faktor des Entarungsrisikos
ohne Differenzierung	1 - 28	2,4%	1,76
I (nicht proliferierend)	2 - 14	1,2%	0,86
II (proliferierend ohne Atypie)	1 - 20	3,4%	2,43
III (proliferierend mit Atypie)	2 - 23	44,0%	31,43
allgemeines Mammakarzinom-Risiko der Frau		1,4%	1,00

Tab. 7: Mittlere Entartungshäufigkeit der Mastopathie ohne morphologische und mit morphologischer Differenzierung. Literaturübersicht von 7321 bioptisch gesicherten Fällen mit Mastopathie (nach PRECHTEL,1972)

Die statistische Auswertung zeigt, daß die einfache Mastopathie (M I) mit oder ohne Zystenbildung kein erhöhtes Karzinomrisiko hat. Die Mastopathie mit regulärer Epithelproliferation hat ein gering erhöhtes Entartungsrisiko. Die Mastopathie mit atypischer Epithelproliferation hat ein signifikant erhöhtes Entartungsrisiko, das chirurgisches Vorgehen erfordert. Allerdings konnte, wie dies aus Tab. 4 ersichtlich ist, von uns im Zellausstrich kein Korrelat zur Intensität der Zellproliferation gefunden werden.
So mußten die bei der einfachen Mastopathie in 5 von 66 Fällen aufgetretenen bzw. karzinomverdächtigen Zellen als falsch positiv gewertet werden.
Auch die in einem Fall der Mastopathie mit nicht atypischer kanalikulärer Epithelproliferation nachgewiesenen karzinomverdächtigen Zellen stimmte nicht mit dem histologischen Bild überein und wurden ebenfalls als falsch positiv eingestuft. Die Beurteilung Gruppe III wurde hier als richtig gewertet, da sie der Epithelproliferation entspricht. Schließlich konnten bei der Mastopa-

thie III zytologisch dreimal nur völlig unauffällige Zellen gefunden werden; dies bedeutet eine Fehlerquote von 30% (3/10).

Die weitaus höhere Genauigkeit der zytologischen Methode bei klinisch manifesten Karzinomen (Fehlerquote 7,8%) ist auf die zahlenmäßige Dominanz der Karzinomzellen im Punktat zurückzuführen. Bei frühen Karzinomen bzw. in situ-Karzinomen (Mastopathie III) enthalten die Ausstriche keine oder nur sehr wenige maligne Zellen.

VI. Begrenzung der zytologischen Methode

Wie jedes diagnostische Verfahren ist auch die Mammazytologie nicht frei von Fehlerquellen. Was aber einen Teil von ihnen betrifft, so genügt es sie zu kennen, um sie zu vermeiden. Während die durch mangelhafte Technik oder ungenügende Kenntnis der Zytologie bedingten Fehler vermieden werden können und müssen, lassen sich Interpretationsfehler nur bei gründlichem Studium und nach längerer Erfahrung umgehen.

Als Fehlerquellen allgemeiner Art wären zu nennen:
Bei vorzeitigem Austrocknen werden die Zellen verschwommen und verlieren all ihre Charakteristika, anhand derer ihr bösartiger Charakter erkannt werden kann (GIBSON u. SMITH, 1957). Da es sich bei den durch schlechte Fixation verursachten Artefakte stets um Veränderungen handelt, die Anlaß zu falsch positiven Diagnosen geben, ist bei allen technisch nicht einwandfreien Ausstrichen höchste Vorsicht geboten (MARSAN u. BERTINI, 1960). CORNILLOT u. VERHAEGHE (1959) erinnern daran, daß die Basophilie des Zytoplasmas bei verdächtigen Zellen ohne jeden Wert ist, falls sie längere Zeit in einem flüssigen Milieu zugebracht haben. Ferner kann es bei dichten oder schlecht ausgestrichenen Präparaten zu Zellüberlagerungen kommen. Schließlich hat PAPANICOLAOU (1954) auf die Möglichkeit hingewiesen, daß sich Zellen während der Punktion zusammenrollen und überlagern können.

1. Ursachen falsch negativer Befunde

a) Bei Punktionen ist die Ursache für falsch negative Resultate oft darin zu suchen, daß der Tumorherd nicht getroffen wurde, was leicht bei kleinen Geschwülsten oder bei großen, fetten Brüsten bzw. tief sitzenden Tumoren passieren kann. Der unter diesen Umständen begangene Fehler wiegt doppelt schwer, da sich der falsch negative Befund auf die vorhandenen, in der Tat gutartigen Zellen stützt. Uns unterlief ein derartiger Fehler bei 2 Mikrokarzinomen, die erst nach Aufarbeitung des Materials in Stufen gefunden werden konnten.

b) Bei 3 weiteren zytologisch nicht erfaßten Tumoren unserer Serie wurden histologisch kleine szirrhöse Karzinome mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 cm gefunden. Hier mag neben der Größe die Struktur des Tumors eine Rolle gespielt haben. Offensichtlich lösen sich die Epithelzellen bei echten szirrhösen Karzinomen aus dem derben Stroma nur schwer und gelangen nicht ins Aspirat. Daneben scheint die Menge der Karzinomzellen im Stroma von Bedeutung zu sein. CORNILLOT u. VERHAEGHE (1959) fanden in ihrer Serie unter den 5 falsch negativen Ausstrichen 3 szirrhöse Karzinome.

c) "Jeder Pathologe weiß, daß in bestimmten Fällen die Diagnose eines malignen Tumors nur auf Grund seiner Gewebsbezogenheit, d.h. seines invasiven Wachstums gestellt werden kann und daß es bei Betrachtung der Schnitte unter starker Vergrößerung nicht möglich ist, die geringsten zytologisch suspekten Anomalien zu erkennen" (MARSAN u. BERTINI, 1960). Bei bestimmten klinisch und histologisch evidenten Krebsfällen bieten alle Zellelemente ein vollkommen monomorphes Bild. Die Schwierigkeit liegt also darin, den bösartigen Charakter der aspirierten Zellen zu erkennen. Bei 3 histologisch verifizierten Karzinomen unserer Untersuchungsreihe handelte es sich durchwegs um hochdifferenzierte reife Tumoren ohne wesentliche Zellpolymorphie, so daß die Zellen im Ausstrich auch keine sicheren Malignitätskriterien boten. Bei MOURIQUAND (1955) war dies bei 3 von 94

Karzinomen der Fall.

d) Schließlich seien noch zwei weitere Fehlerquellen genannt (GIBSON u. SMITH, 1957), die aber in Wirklichkeit kaum eine Rolle spielen: der Verschluß der Nadel durch Fettgewebe und eine zu geringe Zellausbeute, verursacht durch hochgradige Verdünnung der Zellen bei Überdosierung des Anästhetikums.

2. Ursachen falsch positiver Befunde

Wahrscheinlich ist in der Zytodiagnostik eine falsch positive Diagnose immer möglich, solange absolute Malignitätskriterien fehlen und keine zuverlässigen zytochemischen Krebsreaktionen zur Verfügung stehen.

a) An erster Stelle ist hier das Fibroadenom zu nennen. "Die eintönige Zellarmut der meisten gutartigen Brustdrüsenpunktate bewirkt, daß alle zellreichen Ausstriche mit Argwohn betrachtet werden" (SÖDERSTRÖM, 1960). Auf Grund seines relativen Zellreichtums und der vereinzelt vorkommenden atypischen Zellen sind fast alle Zytologen, die sich mit Brustdrüsenveränderungen befaßt haben, beim Fibroadenom auf Schwierigkeiten gestoßen. DUDGEON u. BARRETT (1934) gaben diese Fehlinterpretation bei 4 von 5 falsch positiven Befunden als Ursache an; bei SHILLER-VOLKOVA u. AGAMOVA (1960) waren es 3 von 4 Fällen, bei MOURIQUAND u. DARGENT (1957) und SMITH et al. (1959) waren es je 2 von 3 Fällen. Auch SAPHIR (1950, 1952), CORNILLOT u. VERHAEGHE (1959), TRIBE (1965), LAUMONIER u. HEMET (1968) und WEBB (1970) berichten von derartigen falsch positiven Diagnosen.

b) "Drüsenzellen können bei chronischen Entzündungen Atypien zeigen, die bei kurzer Betrachtung markanter hervorstechen als die maligner Veränderungen" (De THE, 1959). Bei 5 Fällen unserer Untersuchungsreihe zeigte sich, daß Entzündungen mit vakuoligen Epitheldegenerationen und gesteigerten Zellregenerationen im Ausstrich karzinomver-

dächtige Zellen vortäuschen können, die im geschlossenen Gewebsverband keinerlei Hinweise für einfache oder gesteigerte Atypien bieten.

c) "Es gibt Fälle, bei denen atypische Zellen vereinzelt vorkommen oder nur leicht atypisch verändert sind. Bei folgenden Prozessen ist Zurückhaltung geboten: beim Cystosarcoma phylloides, beim Papillom und bei der sklerosierenden Adenose" (GODWIN, 1956). Diese Beobachtungen Godwins können wir voll und ganz bestätigen. Auch in unseren Punktaten von derartigen Gewebsprozessen traten atypische Zellen in einer mehr oder weniger großen Anzahl auf.

d) Auf das Erscheinen mehrkerniger Schaumzellen mit Kernvergrößerungen und gesteigerter zytoplasmatischer Vakuolisation im zytologischen Ausstrich während der Schwangerschaft und Laktationsperiode haben HOLMQUIST u. PAPANICOLAOU (1956) und KLINE u. LASH (1962, 1964) aufmerksam gemacht. Sie verweisen außerdem auf die enorme Zunahme der in manigfaltigster Weise veränderten Epithelzellen bei gleichzeitiger mikropapillärer Hyperplasie der größeren Milchgänge. Die zytologische Diagnostik intraduktulärer Papillome oder Karzinome ist daher nach ihrer Meinung während dieser Zeit extrem schwierig. Der von uns bei einer Mamma lactans erhobene falsch positive Befund unterstreicht die Bedeutung einer vollständigen Kenntnis der physiologischen Variationen als der wesentlichen Grundlage für die Wertbestimmung des Abnormalen. Ferner wird die Notwendigkeit deutlich, dem zytologischen Abstrich exakte klinische Angaben beizufügen.

e) Außerdem kann bei einer Mastopathie mit apokriner Metaplasie das zytologische Bild den Eindruck eines malignen Prozesses vermitteln. Dies hat sowohl in unserer Untersuchungsreihe als auch in der von TRIBE (1965) zu je einer Fehldiagnose geführt.

"In einer begrenzten Anzahl von Fällen erlaubt die Untersuchung eines Ausstrichs unter dem Lichtmikroskop keine endgültige Diagnose; auch dann nicht,

wenn reichlich Tumorzellen vorliegen" (ZAJICEK et al., 1970). Sicher würde die Zytodiagnostik an Genauigkeit gewinnen, wenn in zweifelhaften Fällen, wie frühen Karzinomen oder floriden Adenomen, Zelleinzelheiten quantitativ erfaßt werden könnten. So bestimmten ZAJICEK et al. (1970) mit einem 'Universal Recording Microspectrophotometer' (UMSP 1; Zeiss, Oberkochen) quantitativ die Zellmasse und den gesamten Kernsäuregehalt von Zellen, die mit Hilfe der Feinnadelpunktion von Karzinomen und Fibroadenomen gewonnen wurden. Nach ihren Messungen war der Kernsäuregehalt der meisten nackten Kerne und Zellen von Karzinomen höher als der von den Fibroadenomzellen. Eine vollständige Trennung zwischen malignen und gutartigen Zellelementen war jedoch nicht möglich.

Bei der Bewertung atypischer hyperplastischer Zellen und ihrer Abgrenzung von gutartigen und karzinomatösen Zellen kann auch die Elektronenmikroskopie wertvolle Hilfe leisten (KERN u. DERMER, 1971). Die Notwendigkeit einer Ausweitung der zytologischen Untersuchungskapazität hat zur Entwicklung zahlreicher automatisch arbeitender Apparaturen geführt, die Kerngröße, Kerndichte, Fluoreszens, DNS- und Enzymgehalt registrieren und damit regelrechte von atypischen Zellen unterscheiden helfen (WIED, 1968; EVANS, 1970). Ob eine Klärung schwieriger Mammaausstriche mit Hilfe des 'Scanning'-Verfahrens möglich ist, bleibt abzuwarten.

VII. Vorteile der Punktion

Unbestritten ist die Notwendigkeit, einen Knoten in der Brust so schnell wie möglich zu diagnostizieren, "die Frage ist nicht, ob eine Biopsie durchgeführt werden soll, sondern wie man am besten dabei vorgeht" (DUNLAPP, 1967). Zweifellos besitzt die Feinnadelpunktion gegenüber der Probeexzision zahlreiche Vorteile, zumal das Karzinom der Brustdrüse zu den Neoplasmen gehört, die am besten für eine Punktion geeignet sind: es ist leicht zugänglich und es gibt keine größeren Strukturen, die zufällig beschädigt werden könnten (GODWIN, 1956).

Die Vorteile dieser Methode lassen sich wie folgt beschreiben:
Die Punktion stellt nur eine geringe Belästigung der Patientin dar und wird somit ohne weiteres toleriert. Wegen der fehlenden Narbenbildung kann sie an mehreren Stellen durchgeführt und mehrfach wiederholt werden. Eine stationäre Aufnahme der Patientin ist überflüssig. Auch der dabei entstehende finanzielle Vorteil ist zu berücksichtigen (CASTELAIN u. CASTELAIN, 1956). Die Feinnadelpunktion dauert nur wenige Minuten, erfordert keine umfangreichen Vorbereitungen und benötigt keine komplizierte Apparatur. Die Punktionstechnik ist leicht erlernbar; der Eingriff kann ohne Anästhesie vorgenommen werden.
Für den Chirurgen bedeutet die Anwendung der Feinnadelpunktion vor einer radikalen Mastektomie eine Zeitersparnis von wenigsten 30 Minuten (WINSHIP, 1969). CHRISTOPHERSON (1964) sieht einen weiteren Vorteil der Punktion darin, daß in ländlichen Gegenden, wo kein Pathologe tätig ist, ein Chirurg ambulant die Feinnadelpunktion durchführt und dann den Ausstrich an den Pathologen sendet. So wird ein Klinikaufenthalt in einer entfernten Stadt zur vorläufigen Klärung der Diagnose überflüssig. Ähnliche Vorstellungen entwickelte SAPHIR (1950, 1952). Nach WEBB (1969) könnte gerade bei überfüllten Krankenhäusern die Punktionstechnik helfen, die neuen Fälle nach ihrer Dringlichkeit zu ordnen und die unnötige Inanspruchnahme eines Klinikbettes verhindern.

VIII. Komplikationen und Gefahren der Punktionstechnik

Die Frage nach den Komplikationen und Gefahren der Punktionstechnik ist von größter Wichtigkeit. Bei der Punktion eines Gefäßes können Blutungen vorkommen; sie stellen aber kein Problem dar. (WEBB, 1970). Bei 5 von 210 punktierten Zysten traten in der Untersuchungsreihe von GOODE et al. (1954) nach der Punktion intrazystische Blutungen auf, von denen sich allerdings 2 noch vor der geplanten Exzision spontan zurückgebildet hatten. In ihrer Serie von mehr als 3000 Fällen beobachteten FRANZÉN u. ZAJICEK (1968) keine bedeuteten Komplikationen; die gleichen Erfahrungen machte SÖDERSTRÖM (1966).

Wichtiger ist die mögliche Gefahr der Tumorzellverschleppung. GODWIN (1964) berichtet von einigen seltenen Fällen, bei denen lokale Metastasierung nach Punktion mit der größeren Silverman-Nadel beobachtet wurde. Aber unabhängig von der Feinheit der Nadel wird jede Punktion unvermeidlich Mikrotraumen beim Durchstich durch das Gewebe setzen, und damit ist die Gefahr der Verschleppung von Tumormaterial lokal in den Stichkanal und distal durch anpunktierte Blut- und Lymphgefäße gegeben. FRANZÉN u. ZAJICEK (1968) und CHRISTOPHERSON (1964) fanden keine klinischen Anzeichen für lokale Implantationsmetastasen. Diese denkbare Gefahr hat keine praktische Bedeutung, da, sobald die Diagnose "Karzinom" gestellt ist, die Brust entfernt oder bestrahlt wird und davon auch der Punktionskanal betroffen ist (GODWIN, 1964; ACKERMAN, 1955).

Die Fernmetastasierung über den Blut- und Lymphweg mit ihrer ungünstigen Auswirkung auf die Prognose stellt ein größeres Problem dar. Dies wurde sorgfältig von einer Forschergruppe am Memorial Center in New York untersucht (ROBBINS et al., 1954; BERG u. ROBBINS, 1962). Sie verfolgten die Überlebenszeit von 1 406 Patientinnen in Anschluß an die radikale Mastektomie und verglichen die Überlebenszeit derjenigen, die sich vorher einer Feinnadelpunktion unterzogen hatten, mit jenen, die nicht punktiert worden waren. Diese beiden Gruppen unterschieden sich im Bezug auf die Zehnjahresüberlebensrate nicht. Die Verfasser schlossen daraus, daß die Feinnadelpunktion ungefährlich ist und deshalb bei Indikation keine Einwände gegen eine Punktion bestehen.

IX. Leistungsfähigkeit der Punktionszytologie

1. Diagnostischer Wert

Der diagnostische Wert der Feinnadelpunktion bei umschriebenen pathologischen Brustdrüsenveränderungen wird eingehend in der Literatur diskutiert (MARTIN u. STEWART, 1936; BUDD, 1949; PIAGGIO BLANCO u. PASEYRO, 1950; WOLFFSON, 1951; MOULANGUET, 1951; SAPHIR, 1952; DUSTIN, 1953;

JOHNSTON, 1954; ORCEL, 1954; CORNILLOT u. VERHAEGHE, 1955, 1959; TÉMIME, 1956; DiPAOLA et al., 1957; TAILHEFER, 1957; BETHEL, 1958; GODWIN, 1958; BLAUDIN De THE, 1959; VIAGGIO u. EGUÍA, 1959; BONNEAU et al., 1960; DARGENT, 1962; VERHAEGHE, 1963; ZAJDELA, 1963; SÖDERSTRÖM, 1966; BOSCHMANN, 1966; ZAJICEK et al., 1967; WEBB, 1970). "Die Meinungen über diese Methode reichen von fast totaler Ablehnung bis zu enthusiastischer Befürwortung" (FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968). Die Indikationen für die Feinnadelpunktion variieren weit. In einigen Kliniken wird sie zur Verifikation der Diagnose bei inoperablen Karzinomen vor der Röntgen- oder Hormontherapie angewandt, bei denen eine Exzision und Inzision kontraindiziert sind, oder um zwischen einer diffusen eitrigen Mastitis und einem Karzinom mit begleitender schwerer Entzündung zu differenzieren. Andere punktieren hauptsächlich bei Verdacht auf Malignität bei einem möglicherweise operablen Karzinom; eine positive Diagnose führt dann zur radikalen Mastektomie ohne vorherige histologische Abklärung. Als weitere Indikationen nennt SOOST (1970) rezidivierende Mastopathien jüngerer Frauen und diffus verdichtetes Mammagewebe. Nach Meinung BOSCHMANNS (1970) könne man bei einer 'Schrotkugelmamma' niemals alle Knoten exzidieren, wage andererseits auch nicht, durch bloßes Abwarten kostbare Zeit zu verlieren. Dagegen hält OSBORN (1953) die Punktion von Zysten für den einzigen Anwendungsbereich dieser Methode.
Kontraindikationen existieren für die Feinnadelpunktion von Brustdrüsenveränderungen nicht (SÖDERSTRÖM, 1966).

Wie unsere Untersuchungen zeigen, kann die morphologische Diagnose des Mammakarzinoms durch die Feinnadelpunktion gestellt werden, ja sie ist in Ausnahmefällen auch bei einer, aus irgendwelchen Gründen negativen Schnittuntersuchung, beweisend für die Malignität des Prozesses (FIEBELKORN, 1954; FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968). Bei vergleichender Betrachtung unserer Ergebnisse fällt jedoch die Diskrepanz an richtig positiven zytologischen Diagnosen bei gezielten Punktionen aus dem exzidierten, makroskopisch verdächtigen Gewebe und bei sog. Blindpunktionen unmittelbar vor dem chirurgi-

chen Eingriff auf. In unserem Fall punktierten mehrere Chirurgen mit unterschiedlicher Erfahrung in der Punktionstechnik. Daraus läßt sich die relativ schlechte Ausbeute bzw. das Ergebnis (16mal richtig positiv bei 26 Karzinomen) erklären. Die richtige Diagnose ist abhängig von der technischen Durchführung und damit vom Geschick und von der Erfahrung des Operateurs. Diese Aussage gewinnt an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß in Voruntersuchungen eine gezielte Untersuchungsrichtung zu einer herdförmigen Veränderung gegeben war; denn in jedem Fall war palpatorisch oder mammographisch ein Tumor bereits diagnostiziert worden. Unter diesem Gesichtswinkel muß ausdrücklich von einer breiten Anwendung der Feinnadelpunktion in der freien Praxis gewarnt werden, da falsch negative Ergebnisse die Diagnose des Mammakarzinoms verschleppen und die Patientinnen in ein falsches Gefühl der Sicherheit gebracht werden.

Der Prozentsatz der richtig positiven Diagnosen bei gezielten Abstrichen und gezielten Feinnadelpunktionen stimmt mit den Angaben erfahrener Untersucher in großen Kollektiven überein. Doch überrascht sowohl die Zahl der falsch positiven wie auch der falsch negativen zytologischen Befunden. Auch bei bester Technik ist mit einer Fehlerquote von mindestens 8% falsch negativer Diagnosen zu rechnen, wobei besonders kleine, frühe und szirrhöse Karzinome unter diesen Prozentsatz fallen. Abgesehen von der von Klinik zu Klinik und von Fall zu Fall verschiedenen Indikationsstellung kann nach unserer Meinung die Feinnadelpunktion deshalb nur dann mit gutem Gewissen angewandt werden, wenn jeder negative zytologische Befund histologisch kontrolliert wird.

Andererseits besteht die Gefahr, daß zu viel diagnostiziert wird, was leicht bei chronischen Entzündungen und bei definierten, häufig mit Zellatypien einhergehenden, gutartigen Prozessen zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Der Zytologe muß bereit sein, die Tatsache zu akzeptieren, daß in vielen Fällen an Hand des zytologischen Materials keine Diagnose gestellt werden kann, da sonst leicht ein nicht wieder gut zu machender Schaden entsteht. Eine endgültige Karzinomdiagnose darf sich daher bei dem gegenwärtigen zytologischen Wissensstand niemals auf die Anwesenheit weniger karzi-

nomähnlicher Zellen im Verband mit normalen oder atypischen Epithelelementen stützen. "Unverkennbare Karzinomzellen sollten im zytologischen Bild überwiegen" (FRANZÉN u. ZAJICEK, 1968). Eine differenzierte Diagnostik nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen an Hand des zytologischen Ausstrichs ist nach unserer Erfahrung nicht möglich. Die Feinnadelpunktion eignet sich im wesentlichen zur Karzinomdiagnostik.

2. Therapeutischer und prognostischer Wert

Die von zahlreichen Klinikern vorgenommene Punktion von Brustzysten liefert das zur Klärung des Prozesses notwendige Substrat und hat auch als therapeutische Maßnahme ihre Berechtigung. Sie kann gegebenenfalls einen chirurgischen Eingriff überflüssig machen. GODDE et al. (1945) berichtet, daß von 120 Zysten 194 durch Punktion geheilt werden konnten, wobei nur 8 zweimal und 1 Zyste dreimal punktiert werden mußte. Nach ROSEMOND et al. (1954) bedurften von 150 Patientinnen 113 keiner weiteren Behandlung. Bei 33 mußte eine Exzision durchgeführt werden.

Auf die Eignung der Methode, auf Grund des zytologischen Substrats Aussagen zu machen über Verlauf und Prognose des Mammakarzinoms nach dessen Struktur und Ausreifungszustand, haben CASTELAIN u. CASTELAIN (1953), TRIBE (1965) und WEBB (1970) hingewiesen. Die Feinnadelpunktion kann zur Nachkontrolle operierter und bestrahlter Fälle eingesetzt werden, wo Aussagen über Bestrahlung und Heilungseffekt, d.h. über die Strahlenempfindlichkeit des Tumors und damit eine Beurteilung der Prognose mit einer gewissen Zuverlässigkeit möglich sind (DELARUE u. ORCEL, 1952; SIEGMUND, 1953; JOHANSSON u. ZAJICEK, 1963).

3. Wissenschaftlicher Wert

Die negativen Druckverhältnisse während der Aspirationsprozedur haben keinen Einfluß auf die Lebensfähigkeit und die Teilungsgeschwindigkeit der aspirierten Zellen (CRIBORN et al., 1964; ZAJICEK et al., 1967; ESPOSTI et.

al., 1968) Da sich die Feinnadelpunktion außerdem als ungefährlich und unbeschwerlich erwiesen hat, eignet sie sich b esonders gut zur Gewinnung von Tumormaterial für morphologische und biologische Untersuchungen. Aspiriertes Zellmaterial aus Brustdrüsengeschwülsten wurde für zytochemische Untersuchungen und für Gewebskulturen verwendet (ZAJICEK et al., 1962; VOZELJ u. ZAJICEK, 1963; ZAJICEK, 1965). Weitere Untersuchungen befaßten sich mit der Frage, wie sich die Wachstumsfähigkeit der Krebszellen während der radiotherapeutischen und chemotherapeutischen Behandlung verhält (JOHANSSON u. ZAJICEK, 1963; PLESNICAR et al., 1968). Ferner besteht die Mö glichkeit, das biologische Verhalten der Tumorzellpopulation in den verschiedenen Stadien der Tumorentwicklung zu erforschen (ZAJICEK, 1965).

F: ZUSAMMENFASSUNG

Der Wert der Zytologie bei der Diagnose des Brustkrebses wurde vom Oktober 1969 bis April 1971 an 200 Probeexzisionen studiert. Von diesem eingesandten Mammagewebe wurden Punktate, Abstriche und histologische Schnitte angefertigt und miteinander verglichen. Bei 82 Patientinnen war zusätzlich vor der Probeexzision eine Feinnadelpunktion in der Klinik vorgenommen worden.

Von 103 histologisch erwiesenen Karzinomen wurden 95 (92%) zytologisch erkannt, 8 waren zytologisch negativ. Bei den in der Klinik vorgenommenen Punktionen konnte in 16 von 26 Fällen (61,5%) mit histologisch verifiziertem Karzinom sichere Krebszellen gefunden werden. Die Zuverlässigkeit der Punktionsmethode wurde auf Basis der eigenen Resultate und derjenigen in der Literatur kritisch geprüft.

Die auf Grund der unterschiedlichen Entartungshäufigkeit vorgenommene morphologische Differenzierung der Mastopathie (M I = Mastopathie ohne Epithelproliferation, M II = Mastopathie mit regulärer Proliferation, M III = Mastopathie mit atypischer Proliferation) fand keine Korrelation im zytologischen Bild. In 6 von 87 Fällen (6,7%) wurde ein falsch positiver Befund erhoben. Eine differenzierte Diagnostik nicht-maligner Brustdrüsenerkrankungen war aus dem zytologischen Zellausstrich nicht möglich.

Eine Darstellung der Vorteile, Komplikationen und Gefahren und der Begrenzung der Feinnadelpunktion und ihrer Bedeutung für Therapie, Prognose und Wissenschaft wird gegeben.

G: LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramov, M.G. — Cytological investigation of punctates
Moskau, 1953; zitiert nach Shiller-Volkova und Agamova

2. Ackerman, L.V., M.W. Wheat — The implantation of cancer - an avoidable surgical risk?
Surgery 37:341, 1955

3. Adair, F.E. — Surgical problems involved in breast cancer
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 4:360, 1949

4. Atkin, H.J.B. — Lancet 1:272, 1952
zitiert nach Gibson u. Smith

5. Bamforth, J. — Cytological diagnosis in medical practice
Churchill, London (1966)

6. Bargmann, W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Thieme Verlag, Stuttgart (1959)

7. Baumgartner, H., H. Stamm — Das Problem der Mammatumoren
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 27:60, 1966

8. Berg, J.W. — The aspiration biopsy smear
in: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, S. 311
Ed. Koss L.G., Lippincott Co., Philadelphia, 1961

9. Berg, J.W. — Active host resistance to breast cancer
in: Denoix, P. and Rouquette, C.: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast
Karger, Basel - New York, 1963

10. Berg, J.W., G.F. Robbins — A late look at the safety of aspiration biopsy. Cancer 15:826, 1962

11. Berg, J.W., G.F. Robbins — Factors influencing short and long term surgvival of breast cancer patients. Surg. Gynec. Obstet. 122:1311, 1966

12. Bethel, E.P.A. — La mammocytologie: étude critique de ses possibilités diagnostiques. D.P. Taib, Paris, 1958

13. Black, M.M., F.D. Speer, S.R. Opler — Am. J. Clin. Path. 26:250, 1956 zitiert nach Webb, 1970

14. Blaudin de The, G. — La valeur de la ponction a l'aiguille fine dans le diagnostic carcinologique. M. Leconte, Marseille, 1959

15. Bloom, H.J., W.W. Richardson — Histological grading and prognosis in breast cancer. Br. J. Cancer 11:359, 1957

16. Boddington, M.M., A.J. Spriggs — Cytological diagnosis of cancer: its uses and limitations. Brit. Med. J. 1:1523, 1965

17. Bonneau, H., D. Sommer, G. De The — Etude critique de la cytologie tumorale par ponction âl'aiguille fine. La Presse Médicale 68:909, 1960

18. Bosch, D.T., L.G. Beisler — J. Med. Soc. New Jersey 48:112, 1951 zitiert nach Gummel u. Wildner

19. Boschmann, H.W. — Mammazytologie. Forschung, Praxis, Fortbildung 17:729, 1966

20. Boschmann, H.W. — Ablatio bei Zysten-Mamma oft durch diagnostische Punktion zu verhindern Medical Tribune, 1:16, 1970 (Auszug von einem Vortrag, gehalten auf dem 1. Ulmer Symposion für angewandte Zytologie)

21. Budd, J.W. — Evaluation of needle aspiration technic in breast lesions Radiology 52:502, 1949

22. Butcher, H.R. — Effectiveness of radical mastectomy for mammary cancer: an analysis of mortalities by the method of probits Ann. Surg. 154:383, 1961

23. Büngeler, W. — Der Begriff der Präcancerose Strahlentherapie 96:296, 1955

24. Bürgel, E., K.G. Themel — Oncologia, Basel 11:154, 1958

25. Cardozo, P.L. — Clinical cytology L. Stafleu, Leyden, 1954

26. Castelain, G., C. Castelain — Les frottis tissulaires, méthode de diagnostic et détude cytologique Presse Méd. 59:1783, 1951

27. Castelain, G., C. Castelain — Possibilités et limités du cyto-diagnostic extemporané (considérations sur 1 000 confrontations cytohistologiques) Presse Méd. 61:49, 1953

28. Castelain, G., C. Castelain — Cyto-diagnostic extemporané et cyto-prognostic des tumeurs du sein Presse Méd. 64:2204, 1956

29. Christopherson, W.M. — Diskussion zu Godwin, 1964

30. Coman, D.R.
Decreased mutual adhesiveness; property of cells from squamous cell carcinomas
Cancer Res. 4:625, 1944

31. Coman, D.R.
Adhesiveness and stickiness: two independent properties of cell surface
Cancer Res. 21:1436, 1961

32. Cornillot, M., M. Verhaeghe
Confrontation clinique et cytologique dans les tumeurs du sein

33. Cornillot, M., M. Verhaeghe
Données cytologiques dans les ponctions des tumeurs du sein
Path. Biol. 7:793, 1959

34. Criborn, C.O., S. Franzén, B. Unsgaard, J. Zajicek
Studies on the effect of aspiration biopsy on the viability of aspirated cells
Scand. J. Haemat. 1:272, 1964

35. Cybenko, N.A.
Punktionen aus Krebs- und krebsartigen Bildungen der Brustdrüsenerkrankungen
Lab. delo., Moskau, 3 - 6 (1961).
zitiert aus: Medizin der Sowjetunion, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1961, S. 2152

36. Danesino, V.
Morphologia delle cellule esfoliate della mamella umana
Arch. ostetr. ginec. 56:366, 1951

37. Dargent, M.M.
Diagnostic des tumeurs du sein
J. Méd. Lyon 43:92, 1962

38. Degrell, I., J. Kadas
Die Beziehung der Mastopathia cystica zum Brustdrüsenkarzinom
Zbl. allg. Path. path. Anat. 100:198, 1960

39. Degrell, I., G. Pongracz — Über die Zytodiagnostik der sezernierenden Mamma Chirurg 3:135, 1970

40. Delarue, J., L. Orcel — Possibilités, avantages et inconvenients du diagnostic cytologique des cancers Presse Méd. 25:537, 1952

41. Di Paola, G., R. Sola, L. Biel — La puncion de los nodulos mamarios Pren. med. argent. 44:549, 1957

42. Dontenwill, W. — Die Bedeutung des Follikelhormons für die Entstehung des Mammakarzinoms und die Beziehung der hormonell ausgelösten Mastopathie zum Kres der Brustdrüse Z. Krebsforsch. 60:476, 1955

43. Dontenwill, W. — Probleme der Frühdiagnostik- und erfassung maligner Tumoren in: Wagner G., Krebs - Dokumentation und Statistik maligner Tumoren, S. 59 Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966

44. Dudgeon, L.S., C.V. Patrick — A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumors with an account of 200 cases so examined Brit. J. Surg. 15:250, 1927

45. Dudgeon, L.S., N.R. Barett — The examination of fresh tissues by the wetfilm method Brit. J. Surg. 22:4, 1934

46. Dunlap, C.E. — in: Current Concepts in Breast Cancer Ed. Segaloff, A.; K.K. Meyer and S. DeBakey Baltimore, Williams and Wilkins, 1967

47. Dustin, P. — Note sur le rôle de la ponction - biopsie dans le diagnostic du cancer
Acta chirurg. belg. 52:535, 1953

48. Eder, M., B. Wiebecke, H.J. Klein — Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorstufen des Gastrointestinaltraktes
Chirurg 41:97, 1970

49. Eisen, M., R. Taft — Cytological diagnosis of mammary cancer associated with incipient paget's disease of the nipple
Cancer 4:150, 1951

50. Engel, S. — An investigation on the origin of the colostrum cells
J. Anat. 87:362, 1953

51. Engelschalk, W. — in: W. Bickenbach und H.J. Soost, Berichte über die erste Tagung der Deutschen Gesellschaft für angewandte Cytologie, 1963
Mueller, München, 1964

52. Esposti, P., S. Franzén, J. Zajicek — The aspiration biopsy smear
in: Koss, L.G.

53. Evans, D. — Cytology Automation
Livingstone, Edinburgh, 1970

54. Fiebelkorn, H.J. — Ist die Diagnose des Mammakarzinoms zytologisch möglich?
Strahlentherapie 95:587, 1954

55. Fleming, R.M. — Cytological studies in lesions of the breast: findings in nipple secretions and aspirates from tumors
South. Med. J. 48:74, 1955

56. Foote, F.W., F.W. Stewart
Histologic classification of carcinoma of the breast
Surgery, 19:74, 1946

57. Franzén, S., G. Giertz, J. Zajicek
Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectalaspiration biopsy: a preliminary report
Brit. J. Urol. 32:193, 1960

58. Franzén, S., J. Zajicek
Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast
Acta radiol. 7:241, 1958

59. Geschickter, C.F.
Diseases of the breast
Lippincott Com., Philadelphia, 1945

60. Gibson, A., G. Smith
Aspiration biopsy of breast tumours
Brit. J. Surg. 45:236, 1957

61. Gillis, D.A., M.B. Dockerty, O.T. Clagell
Preinvasive intraductal carcinoma of the breast
Surg. Gynec.Obstet. 110:555, 1960

62. Glassman, J.A.
Aspiration biopsy for detection of carcinoma of the breast: a critique
J. Int. Coll. Surg. 36:195, 1961

63. Godwin, J.T.
Aspiration biopsy: technique and application
Ann. N.Y. Acad. Sc. 63:1373, 1956

64. Godwin, J.T.
Validity of aspiration biopsy in cytologic diagnosis
Acta Un. int. Cancr. 14:466, 1958

65. Godwin, J.T.
Cytologic diagnosis of aspiration Biopsies of solid or cystic tumors
Acta cytol. 8:206, 1964

66. Goldberg, J.D., M.L. Levin, P.R. Gerhardt — The probaility of developing cancer J. nat. Cancer Inst. 17:155, 1956

67. Goode, J.V., J.P. McNeill, C.E. Gordon — Routine aspiration of discrete breast cysts Arch. Surg. 139:686, 1954

68. Gruber — zitiert nach Xhenseval

69. Grunze, H. — Zytologie von Bronchien, Lunge und Mediastinum Int. Symp. über klin. Zytodiagnostik, Erlangen, 1954, Thieme Verlag, Stuttgart 1958

70. Grynfeltt — zitiert nach Xhenseval

71. Gummel, H., G.P. Wildner — Probleme zur Diagnostik des Brustdrüsenkrebses und seine Beziehungen zur Mastopathia chronica cystica Deutsch. Gesundheitswesen, 23:789, 1955

72. Haagensen, C.D., A.P. Stout — in: Christopher's Textbook of Surgery, S. 821 Ed. F. Christopher W.B. Saunders, Philadelphia, 1949

73. Haam, E. v. — A comparative study of the accuracy of cancer cell detection by cytological methods Acta Cytol. 6:508, 1962

74. Hartmann, P. — Bemerkungen zur Bronchialzytologie Int. Symp. über klin. Zytodiagnostik, Erlangen, 1954, Thieme Verlag Stuttgart, 1958

75. Heim, W., R. Siewert — Früherkennung bösartiger Mammatumoren Med. Welt, 22:583, 1971

76. Hofmann, W.-D., G. Kern — Die mikroskopische Untersuchung von Brustdrüsensekreten. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 6:525, 1970

77. Hofmann, W.-D. — Diagnostische Maßnahmen bei pathologischer Sekretion aus der weiblichen Brustdrüse. Mat. Med. Nordm. 25:233, 1971

78. Holmquist, D.G., G.N. Papanicolaou — The exfoliative cytology of the mammary gland during pregnancy and lactation. Ann. N.Y. Acta. Sc. 63:1422, 1956

79. Hughes, H., T.C. Dodds — Handbook of diagnostic cytology. Livingstone, London, 1968

80. Ionescu, V. — Le dépistage du cancer du sein. Berichte des Internat. Symp. bezgl. Krebsfrühentdeckung, Spa, 1968. Masson, Paris, 1969

81. Johansson, B., J. Zajicek — Sampling of cell material from human tumours by aspiration biopsy. Nature, 200:1333, 1963

82. Johnston, J.H. — Aspiration as diagnostic and therapeutic procedure in cystic disease of the breast. Ann. Surg. 139:635, 1954

83. Kaae, S. — The risk involved in biopsy of breast cancer. Acta radiol. 37:469, 1952

84. Kern, W.H., G.B. Dermer, R.M. Tiemann — Comparative morphology of histiocytes of various systems. Acta cytol. 14:205, 1970

85. Kern, W.H., G.B. Dermer — The ultrastructure of atypical hyperplastic duct epithelial cells of the breast. Vortrag gehalten auf dem 4. Int. Kongress für Cytologie, Mai 1971, London

86. Kjellgren, O. — The cytologic diagnosis of cancer of the breast
Acta cytol. 8:216, 1964

87. Klimanova, Z.F. — Cytological examination of breast tumour punctates
Vop. Oncol. 7:11, 1961

88. Kline, T.S., S.R. Lash — Nipple secretion in pregnancy
Am. J. Clin. Path. 37:626, 1962

89. Kline, T.S., S.R. Lash — The bleeding nipple of pregnancy and post partum period
Acta cytol. 8:336, 1964

90. Koss, L.G. — Diagnostic cytology and its histopathologic bases
2nd Ed., J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1968

91. Kouchoukos, N.T. L.V. Ackerman, H.R. Butcher — Predicition of axilaary nodal metastases from the morphology of primary mammary carcinomas
Cancer 20:948, 1967

92. Krombacher — zitiert nach Schulz, A.: Path. Anatomie der Brustdrüse
in: Lubarsch, O.; F. Henke: Handbuch der speziellen path. Anatomie und Histologie, Band 7, 2. Teil, Springer, Berlin 1933

93. Laumonier, J., J. Hemet — La cytologie des tumeurs mammaires
Berichte des Internat. Symp. bzgl. Krebsfrühentdeckung, Spa, 1968
Masson, Paris, 1969

94. Levin, M.L., H. Goldstein — zitiert nach Gummel u. Wildner

95. Marsan, C., B. Bertini — La place des méthodes cytologiques dans le diagnostic des tumeurs du sein. Path. Biol. 8:343, 1960

96. Martin, H.E., F.W. Stewart — Advantages and limitations of aspiration biopsy. Am. J. Roentgenol. 35:245, 1936

97. Martin, H.E., E.B. Ellis — Biopsy by needle puncture and aspiration. Ann. Surg. 92:169, 1930

98. Martin, H.E., E.B. Ellis — Aspiration biopsy. Surg. Gynec. Obstet. 59:578, 1934

99. McCormick, W.C., D. Jackson, C.M. Pomerat — Observations on behaviour of exfoliated cells from breasts of dogs in tissue culture. Texas Rep. Biol. Med. 11:257, 1953

100. Moulonguet, P. — Diagnostic des tumeurs du sein. Presse Méd. 59:769, 1951

101. Mouriquand, J. — Contribution à l'étude de la cytologie par frottis et empreintes. Thèse, Lyon, 1955

102. Mouriquand, J. — Cytologie mammaire. Rev. franc. Gynéc. 54:427, 1959

103. Mouriquand, J. — Cytodiagnostik der Brustdrüse. Heft 1, Hoffmann-LaRoche u. Cie. 1962, 270, 33955

104. Mouriquand, J., F.A. Ikle, J. Jenny — Cytodiagnostic mammaire. Heft 2, Hoffmann-LaRoche u. Cie. 1962, 270, 34611

105. Mouriquand, J., M. Dargent — L'empreinte mammaire. Bull. Canc. 44:449, 1957

106. Oeser, H. — Strahlenbehandlung der Geschwülste
Strahlentherapie Sdbd. 34
Urban & Schwarzenberg, München 1954

107. Oeser, H.
K. Rach — Die Effektivität einer präventiven Krebsbekämpfung
Dtsch. Med. Wo.schr. 40:2015, 1969

108. Oeser, H.,
P. Koeppe,
K. Rach — Statistische Aspekte zur Krebsgefährdung
Dtsch. Med. Wo.schr. 95:2510, 1970

109. Orcel, L. — Le diagnostic cytologique des cancers par ponction
Ed. Masson, Paris, 1954

110. Osborn, G.R. — Applied Cytology
Butterworth & Co., London, 1953

111. Papanicolaou, G.N. — The value of exfoliative cytology in the diagnosis and controll of neoplastic disease of the breast
Cancer 4:191, 1954

112. Papanicolaou, G.N. — Atlas of exfoliative cytology
The Commonwealth Fund, New York, 1954

113. Papanicolaou, G.N.,
G.N. Bader,
D.G. Holmquist,
E.A. Falk — Cytologic evaluation of breast secretions
Ann. N.Y. Ac. Sc. 63:1409, 1956

114. Papanicolaou, G.N.,
D.G. Holmquist,
G.M. Bader,
E.A. Falk — Exfoliative cytology of human mammary gland and its value in diagnosis of cancer and other diseases of the breast
Cancer 11:377, 1958

115. Papanicolaou, G.N., F.V. Maddi
Further observations on the behaviour of human endometrial cells in tissue culture
Am. J. Obstet. Gynec. 78:156, 1959

116. Patey, D.H., A.W. Nurrick
Natural history of cystic diseases of breast treated conservatively
Brit. Med. J. 1:15, 1953

117. Piaggio, B., D. Paseyro
El citograma obtenido por puncion y sus aplicaciones al diagnostico de las afeciones de la glandula mammaria
An. Fac. Med. Montevideo 35:1001, 1950

118. Pilar, P.B., A.I. Rubenstone
A correlation of breast imprints (stained by the method of Pap.) and tissue section
Acta cytol. 12:462, 1968

119. Plesnicar, S., C. Rubio, A. Sigurdson, J. Zajicek
Studies on the effect of aspiration biopsy on aspirated cells
Acta cytol. 12:454, 1968

120. Prechtel, K.
Masthopathie und altersabhängige Brustdrüsenveränderungen und ihre Beziehungen zum Carcinom
Habilitationsschrift, München 1970

121. Prechtel, K.
Beziehungen der Mastopathie zum Mammakarzinom
Fortschr. Med. 90:43, 1972

122. Ries, P.
Die Zytologie der Brustdrüsensekrete und ihre Bedeutung innerhalb der gesamten Mammadiagnostik
Inaug. Diss. Universität München, 1967

123. Robbins, F., J.H. Brothers, W.F.Eberhart, S. Quan
Is aspiration biopsy of the breast cancer dangerous to the patient?
Cancer 7:774, 1954

124. Rosemond, G.P.
Differentiation between cystic and solid breast mass by needle aspiration
Surg. Clin. N.Amer. 43:1433, 1963

125. Rosemond, G.P., W.E. Burnett, H.T. Caswell, D.J. McAleer
Aspiration of breast cysts as a diagnostic and therapeutic measure
Arch. Surg. 71:223, 1955

126. Sachs, H.
Epidemiologische und zytologische Frühdiagnose des Brustdrüsenkrebses
Vortrag gehalten auf der r. Tgg. der Schweiz. Ges. f.klin. Zytol. gem. mit d. Dtsch. Ges. f. Zyt. u. d. Oester. Ges.f. angew. Zytol. Sils-Maria, 1969

127. Saphir, O.
Cytologic examination of breast secretion
Am. J. Clin. Path. 20:1001, 1950

128. Saphir, O.
Early diagnosis of breast lesions
J. A. M. A. 150:859, 1952

129. Sayago, C.
Aspiration and surgical biopsy
Am. J. Roentgenol. 48:78, 1942

130. Schnug, G.E., C.R. Cavanagh
Aspiration in the management of recurrent cysts of the breast
Surg. Gynec. Obstet. 122:355, 1966

131. Schwarzbauer, F.
Die Krebeshäufigkeit in der Bundesrepublik
Strahlenther. 105:357, 1958

132. Shiller-Volkova, N.N., K.A. Agamova — Cytological investigation of punctates as a method for the diagnosis of mammary tumours. Vopr. onkol. 6:54, 1960

133. Siegmund, H. — Die Zytodiagnostik der bösartigen Geschwülste. Z. f. Krebsforschung 59:156, 1953

134. Smetana, H.F. — The needle biopsy in diagnosis. Am. J. Clin. Path. 24:394, 1954

135. Smith, J.H., J.H. Fisher, J.S. Lott, D.H. Thomson — The cytological diagnosis of solid tumours by small needle aspiration and its influence on cancer clinic practice. Canad. M. A. J. 80:855, 1959

136. Söderström, N. — Fine-needle aspiration biopsy. Almquist & Wiksell, Stockholm, 1966

137. Soost, H.J. — Punktionszytologie nimmt Biopsieergebnisse oft vorweg. Praxiskurier 11:21, 1971 nach Vortrag gehalten auf der 38. Tgg.d.Dtsch.Ges.Gyn., Hamburg, 1970

138. Stewart, F.W. — The diagnosis of tumors by aspiration. Am. J. Path. 9:801, 1933

139. Streicher, H.J., S. Sandkühler — Klinische Zytologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 1953

140. Szanto, P.B. — zitiert nach Glassman

141. Tailhelfer, A. — Diagnostic, indications et resultats du traitement du cancer du sein. Bull. med. Paris, 71:171, 1957

142. Témine, M.R.
Contribution de la cytologie au diagnostic et à l'étude des tumeurs du sein
Bull. Soc. Franc. Gyn. 26:230, 1956

143. The de, G.
La valeur de la ponction à l'aiguille fin dans le diagnostic carcinologique
Thèse, Marseille 1959

144. Toker, C.
Observations on the ultrastructure of a mammary ductule
J. Ultrastruct. Res. 21:9, 1967

145. Tribe, C.R.
Cytological diagnosis of breast tumors by the imprint method
J. Clin. Path. 18:31, 1965

146. US-Krasovec, M.
Diagnostic cytology in the detection of breast cancer
Berichte d. Int. Symp. bzgl. Krebsfrühentdeckung Spa, 1968
Masson, Paris 1969

147. Verhaeghe, M.
Les moyens modernes de diagnostic des Tumeurs du sein
Sem. Hop. Paris, 39:207, 1963

148. Viaggio, J.A., O.I. Eguia
La biopsia en el diagnostico del cancer de mamma
Pren. med. argent. 46:534, 1959

149. Vogt-Hoerner, G.
Valeur prognostique de quelques critères anatomo-pathologiques dans les tumeurs malignes du sein: l'envahissement du mamelon
in: Denoix, P. u. Rouquette, C.Symposium on the prognosis of malignant tumors of the breast
Karger, Basel, 1963

150. Vozelj, M., J. Zajicek
Quantitative determination of enzymic activities in cells and in extracellular fluid aspirated from human tumours by needle biopsy
Experientia 18:149, 1963

151. Wanke, R.
Aktuelle Probleme der Therapie des Mammakarzinoms
Strahlentherapie 96:279, 1955

152. Webb, A.J.
The diagnostic cytology of breast carcinoma
Brit. J. Surg. 57:259, 1970

153. Webb, A.J.
A constant-suction fine-needle aspiration syringe
Lancet, 2:249, 1969

154. Wied, G.L., P.H. Bartels, G.F. Bahr, D.G. Oldfield
Taxonomic intracellular analytic system (TICAS) for cell identification
Acta cytol. 12:177, 1968

155. Wismann, L.G., M. Skogh
Exfoliative cytodiagnosis in four cases of Paget's disease of the nipple
Acta dermato-vner. 43:32, 1963

156. Winship, T.
Aspiration biopsy of breast cancers by the pathologist
Am. J. Clin. Pathol. 52:438, 1969

157. Wolffson, S.M.
The value of needle biopsy in tumors of the breast
Am. West. Med. Surg. 5:29, 1951

158. Wulsin, J.H., J.T. Schrieber
Improved prognosis in certain patterns of carcinoma of the breast
Arch. Surg. 85:791, 1962

159. Xhenseval, P.
Modifications cytologiques de la sécretion mammaire au course de la grossesse
Brux. Med. 29:3018, 1949

160. Zajdela, A.
La Place du diagnostic cytologique par ponction dans les tumeurs du sein
J. Radil. Eléctro. Méd. nucl. 48:682, 1967

161. Zajdela, A.
Valeur et intérêt du disgnostic cytologique dans les tumeurs du sein par ponction
Arch. Anat. Path. 11:85, 1963

162. Zajicek, J.
Sampling of cells from human tumours by aspiration biopsy for diagnosis and research
Europ. J. Cancer 1:253, 1965

163. Zajicek, J.
Aspirationszytologie bei Mammatumoren in Diagnostik und Forschung
in: Bericht über die 4. Tgg. d. Dtsch.Ges. f. angew. Zytol. gem. mit d. Österr. Ges. f. angew. Zytol., Oktober 1967 in Mannheim
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 28:690, 1968

164. Zajicek, J., P. Esposti, M.Vozelj
Quantitative determination of enzymic activities in cells obtained from human carcinomas by aspiration biopsy
in: Proc. 1st Internat. Congr. Exfoliative Cytology, S. 166 - 170
J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1962

165. Zajicek, J., S. Franzén, P. Kaobsson, C. Rubio, U. Unsgaard
Aspiration biopsy of mammary tumours in diagnosis and research - A critical review of 2 200 cases
Acta cytol. 11:169, 1967

166. Zajicek, J., T. Caspersson, P. Jakobsson, J. Kudynowski, J. Linsk, M. US-Krasovec

Cytologic diagnosis of mammary tumours from aspiration biopsy smears. Comparison of cytologic and histologic findings in 2 111 lesions and diagnostic use of cytophotometry Acta cytol. 14: 370, 1970

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. H. Finsterer für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Prechtel danke ich für die Übernahme des Referates, Herrn Prof. Dr. M. Eder für die Übernahme des Koreferates.

Lebenslauf

Ich wurde am 12. November 1945 als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Ernst Doletschek und seiner Ehefrau Berta, geb. Köberle, in Mähr. Rothwasser/ CSSR geboren. Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Winterbach/ Günzkreis. Anschließend trat ich in das Math.-Naturw. Gymnasium in Illertissen über, wo ich im Juli 1966 mein Abitur ablegte.

Vom November 1966 bis Februar 1972 studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München Humanmedizin. Im Frühjahr 1969 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 15. Juni 1972 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.